

**UNTERSUCHUNGEN ZUR INSTABILITÄT,
STABILISIERUNG UND STABILITÄTSPRÜFUNG
VON "ORAL REHYDRATION SALTS (WHO)"
UND DEREN ANWENDUNGSMÖGLICHKEIT
IN LÄNDERN DER DRITTEN WELT**

Michael Tschöpe

UNTERSUCHUNGEN ZUR INSTABILITÄT, STABILISIERUNG UND
STABILITÄTSPRÜFUNG VON "ORAL REHYDRATION SALTS (WHO)"
UND DEREN ANWENDUNGSMÖGLICHKEIT IN LÄNDERN DER DRITTEN WELT

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät Chemie und Pharmazie
der

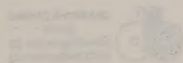
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von

MICHAEL TSCHÖPE

aus Aschaffenburg/Bayern

München 1984



1. Berichterstatter: Prof. Dr. K. Thoma
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Severin

Tag der mündlichen Prüfung: 02.03.84

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Thoma am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater,

Herrn Professor Dr. K. Thoma,

danke ich für die Auswahl des Themas, für die wissenschaftliche Anleitung sowie die wertvollen Anregungen und Unterstützungen zum Fortgang meiner Untersuchungen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>Einführung</u>	11
B. <u>Ergebnisse der Untersuchungen</u>	20
I. Untersuchung des Einflusses der Glucoseart auf die Zersetzung von Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung	20
1. Untersuchung der Gehaltsabnahme von Glucose	20
2. Untersuchung der Gehaltsabnahme von Natriumhydrogencarbonat	21
3. Untersuchung der pH-Veränderungen	27
4. Nachweis von spektralen Veränderungen	29
5. Organoleptische Untersuchung von Farbveränderungen	29
6. Diskussion der Ergebnisse	33
7. Schlußfolgerungen für die Praxis	38
II. Untersuchungen zur Stabilisierung von Oral Rehydration Salts	39
1. Verminderung der Kontaktfläche durch Granulation	40
1.1 Ergebnisse bei Verwendung von Glucosemonohydrat	40
1.2 Ergebnisse bei Verwendung wasserfreier Glucose	45
1.3 Bewertung der Ergebnisse	50

2.	Separierung von Natriumhydrogencarbonat in einer Hartgelatine-Steckkapsel	51
2.1	Ergebnisse bei Verwendung von Glucosemonohydrat	51
2.2	Ergebnisse bei Verwendung von wasserfreier Glucose	55
2.3	Bewertung der Ergebnisse	56
3.	Separierung von Natriumhydrogencarbonat als Tablette	56
3.1	Ergebnisse bei Verwendung von Glucosemonohydrat	57
3.2	Ergebnisse bei Verwendung von wasserfreier Glucose	60
3.3	Bewertung der Ergebnisse	62
4.	Trennung der inkompatiblen Pulver- bestandteile durch Hilfsstoffe	63
4.1	Ergebnisse bei Verwendung von Aerosil 200	63
4.2	Ergebnisse bei Verwendung von Aerosil 972	65
4.3	Ergebnisse bei Verwendung von Kartoffelstärke	71
4.4	Bewertung der Ergebnisse	74
5.	Stabilisierung durch Überzüge	76
5.1	Ergebnisse bei Verwendung von Cellulose- acetatphthalat, Hydroxypropylcellulose oder Schellack	76
5.2	Bewertung der Ergebnisse	84

III.	Einfluß des Klimas in Ländern der Dritten Welt auf die Zersetzung von Oral Rehydration Salts	86
1.	Wasseraufnahme verschiedener Rezepturen bei Lagerung in unterschiedlichen relativen Feuchten	88
1.1	Einfluß des Kristallwassergehalts von Oral Rehydration Salts auf die Sorption von Wasser	88
1.2	Einfluß der Oberfläche von Oral Rehydration Salts auf die Sorption von Wasser	90
1.3	Einfluß des Überzugsmaterials von granulierten Oral Rehydration Salts auf die Sorption von Wasser	90
1.4	Einfluß von Aerosil 972 als Zusatz zu Oral Rehydration Salts auf die Sorption von Wasser	94
2.	Zersetzung von Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung in Abhängigkeit von der adsorbierten Feuchte	96
3.	Diskussion der Ergebnisse	106
IV.	Einfluß der Verpackung auf die Stabilität von Oral Rehydration Salts	112
1.	Einsatz einer Zweikammerpackung zur Stabilisierung von Oral Rehydration Salts	112
1.1	Ergebnisse bei Verwendung von Glucosemonohydrat	113
1.2	Ergebnisse bei Verwendung wasserfreier Glucose	116
2.	Untersuchung der Wasserdampfdurchlässigkeit der verwendeten Folien	118

3.	Einfluß des Packmaterials auf die Stabilität von Oral Rehydration Salts bei Lagerung unter tropischen Klimabedingungen (Klimazone IV)	120
3.1	Untersuchung von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose als Granulat der Korngröße 0,8 - 2,0 mm	120
3.2	Untersuchung von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose als Granulat der Korngröße 2,0 - 3,15 mm	125
3.3	Untersuchung von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose unter Separierung von Natriumhydrogencarbonat in einer Hartgelatine-Steckkapsel	125
3.4	Untersuchung von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose unter Separierung von Natriumhydrogencarbonat als Tablette	129
3.5	Untersuchung von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat und Zusatz von 5% Aerosil 972	130
3.6	Untersuchung von Oral Rehydration Salts in einer Zweikammerpackung	132
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse bei Lagerung von Oral Rehydration Salts unter den Bedingungen der Klimazone IV	135
4.	Einfluß des Packmaterials auf die Stabilität von Oral Rehydration Salts bei heißer, trockener Lagerung	138
5.	Diskussion der Ergebnisse	143

	Seite
V. Möglichkeiten einfach durchführbarer Stabilitätskontrollen von Oral Rehydration Salts unter Bedingungen von Ländern der Dritten Welt	148
1. Korrelation der Verfärbung mit dem Glucosegehalt der Oral Rehydration Salts	148
2. Anwendung des pH-Werts als Stabilitätskriterium für Oral Rehydration Salts . . .	150
3. Diskussion der Ergebnisse	152
VI. Vorschläge für die Herstellung und Stabilitätskontrolle von Oral Rehydration Salts unter Arbeitsbedingungen in Ländern der Dritten Welt	154
1. Verarbeitungsräume	154
2. Ausgangsmaterialien	154
3. Packmittel	154
4. Maßnahmen zur Stabilisierung der Oral Rehydration Salts	155
5. Lagerungsbedingungen	155
6. Stabilitätskontrolle	156
C. <u>Experimenteller Teil</u>	157
I. Analytische Bestimmungen	157
1. Bestimmung der Glucose	157
2. Bestimmung des Natriumhydrogencarbonats . .	162
3. Messung des pH-Werts	165
4. Registrierung der UV-Spektren	165

	Seite
5. Bestimmung des Wassergehalts	166
6. Bestimmung der Wasserdampfdurch- lässigkeit der Folienbeutel	168
7. Bestimmung der Verfärbung von Oral Rehydration Salts	169
8. Nachweis von 5-Hydroxymethylfurfural . . .	171
II. Herstellung der Proben	173
1. Angaben zu den verwendeten Substanzen . . .	173
2. Mischen und Einwiegen der Proben	173
3. Herstellung der Granulate	179
4. Herstellung der Natriumhydrogen- carbonat-Kapseln	180
5. Herstellung der Natriumhydrogen- carbonat-Tabletten	181
6. Überziehen der Granulate	182
7. Herstellung der Folienbeutel	184
D. <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	185
E. <u>L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s</u>	190

A. E i n f ü h r u n g

Durchfallerkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen in Ländern der Dritten Welt (1). Während in Industriestaaten der dabei eintretenden Dehydratation und Ausscheidung lebensnotwendiger Mineralien durch Infusionen wirksam begegnet werden kann, eignet sich diese Methode für unterentwickelte Länder aufgrund vielfältiger Probleme nicht.

Durch wissenschaftliche Befunde, die seit 1960 auf dem Gebiet der Glucoseresorption und der diese begleitenden Elektrolytaufnahme im Dünndarm erhalten wurden, erkannte man die Möglichkeit der oralen Rehydration. Diese Methode erwies sich speziell für die Behandlung von Durchfallerkrankungen bei Kindern als sehr wirksam (2-7).

Allein 1980 wurden vom Kinderhilfswerk der Vereinten Nationen 25 Millionen Rehydrations-Salzpackungen verteilt (8).

Am Beispiel der Cholera sollen die physiologischen Grundlagen der oralen Rehydration kurz erläutert werden.

Ursache und Auswirkungen von Elektrolytverlusten am Beispiel der Cholera

Die Cholera asiatica ist heute eine verbreitete Infektionskrankheit, obwohl sie noch Anfang des 19. Jahrhunderts auf ihre klassischen Verbreitungsgebiete, den indischen Subkontinent, insbesondere die Mündungsdeltas von Ganges und Brahmaputra, beschränkt war (9).

Hervorgerufen wird die Cholera durch ein Stoffwechselprodukt von *Vibrio cholerae*, welches die Schleimhautsekretion steigert, ohne eine Veränderung oder Schädigung der Mukosa erkennen zu lassen (10,11).

Das Toxin der Choleravibrionen wirkt direkt an der luminalen Membran der Schleimhaut, wobei die Empfindlichkeit der Schleimhaut kaudalwärts abnimmt. Das Toxin wird irreversibel an die Bürstensaummembran gebunden und gelangt praktisch nicht in

den Organismus. Über die Aktivierung der membranständigen Adenylcyclase wird die Sekretion massiv erhöht (12-14). Es kommt dabei über eine Reihe von intrazellulären Mechanismen zunächst zur Freisetzung von Chloridionen in das Lumen, denen Kationen und Wasser passiv folgen. Nach Ersatz der befallenen, aber morphologisch nicht beschädigten Schleimhautzellen durch physiologische Erneuerung erfolgt eine Normalisierung der Sekretion.

Eine auch für die Therapie wesentliche Beobachtung ist, daß die Resorption durch die Cholera nicht beeinflußt wird. Die Erklärung dieses Sachverhalts ist in der Funktionsteilung der Darmzotten zu suchen. Nach HENDRIX (15) findet die Sekretion vorwiegend in den Krypten der Mukosa statt, die Resorption von Wasser, Elektrolyten und wasserlöslichen Stoffen jedoch an der Zottenspitze.

Wie Abbildung 1 zeigt, überwiegt beim Gesunden die Resorptionsaktivität die sekretorische Aktivität um das Dreifache. Täglich werden etwa neun Liter Flüssigkeit durch die Darm-schleimhaut resorbiert, gegenüber einer Sekretion von etwa 2,6 Litern. Da die Sekretion durch die Resorption überkompensiert wird, resultiert beim Gesunden eine Netto-Resorption (10).

Wenn, wie im Falle der Cholera, die Sekretion massiv erhöht ist, wird die Resorptionskapazität des Darms überlastet und es kommt zu einer Netto-Sekretion. Bei der Cholera können auf diese Weise bis zu 14 Liter dünnflüssigen Stuhls am ersten Tag ausgeschieden werden.

Je stärker ausgeprägt diese Diarrhoe ist, desto ähnlicher wird die Zusammensetzung des Stuhlwassers der des Blutserums (Tab. 1).

Untersuchungs- flüssigkeit	Konzentration in mmol/l			
	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
Cholerastuhl				
Erwachsene	140	13	104	44
Kinder	101	27	92	32
Normalplasma	142	20	105	25

Tab. 1 Elektrolytzusammensetzung von Cholerastühlen und Plasma (16)

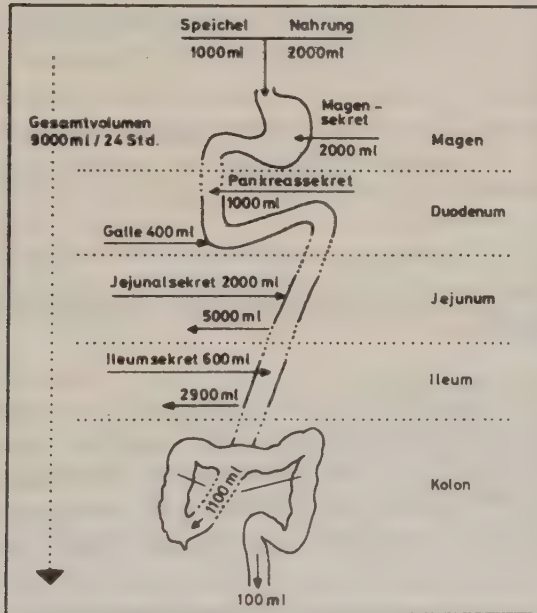


Abb. 1 Gastrointestinale Flüssigkeitsbilanz von Sekretion und Resorption nach EWE und WANITSCHKE (12)

Die hohen Verluste an Elektrolyten und des passiv ausgeschiedenen Wassers führen zur Exikose. Aufgrund der erhöhten Natriumhydrogencarbonatausscheidung kommt es zusätzlich zu einer Azidose (12).

Bei Kindern kann aufgrund des anders gearteten Elektrolyt- und Wassergehalts schon sehr rasch eine lebensbedrohliche Situation eintreten.

Während bei Erwachsenen nur ein kleiner Teil des Körperwassers außerhalb der Zellen bewegt wird, beträgt dieser Anteil bei Kindern und Säuglingen etwa die Hälfte des Gesamtwasserbestands (17,18).

Überschreitet das Volumendefizit bei Erwachsenen 5% des Körpergewichts treten folgende Symptome auf:

Tachycardie, reduzierter Hautturgor, Hypotensie, Unruhe, Oligo- oder Anurie, schwerste Dursterscheinungen und schließlich Coma.

Bei etwa 10% Flüssigkeitsverlust bezogen auf das Körpergewicht treten Schockerscheinungen ein. Höhere Verluste an Wasser und Elektrolyten führen zum Tode (11).

Folgerungen für die Choleratherapie mittels Elektrolytsubstitution

Die Mehrzahl der durch Bakterienenterotoxine verursachten Durchfallerkrankungen ist zeitlich limitiert und schwindet durch die physiologische Erneuerung der Darmmukosa ohne spezifische Behandlung. Die Gefährdung bei schweren Verlaufsformen liegt in den massiven Verlusten an Wasser und Elektrolyten (19,20).

Aufgrund der bei der Cholera noch intakten Resorption besteht die wichtigste Maßnahme im Ausgleich der Wasser- und Elektrolytbilanz. Die Substitutionstherapie sollte so früh wie möglich einsetzen, da dann das Risiko einer schweren Dehydratation mit den damit verbundenen Folgen wie Erbrechen, Anorexie, Lethargie oder Coma vermieden werden kann. Zudem sind bei ei-

ner frühzeitigen Behandlung zwei wichtige homöostatische Regulationsmechanismen in Form des Durstes und der Nierenfunktion noch intakt. Der Durst ist einer der wichtigsten Indikatoren bei der Suche nach der richtigen zuzuführenden Menge. Eine normale Nierenfunktion erlaubt zudem die Ausscheidung der zuviel aufgenommenen Elektrolyt- oder Wassermenge (12).

Zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß die Wasseraufnahme durch die Dünndarmschleimhaut von der Resorption von Glucose und Natriumionen abhängig ist (21).

Der intestinale Transport von Wasser und Elektrolyten ist eng mit der Feinstruktur der Mukosa verbunden. Die Stellen, an denen zwei Schleimhautzellen zusammentreffen, sind durch sogenannte "tight junctions" miteinander verbunden. In den oberen Darmabschnitten ist jedoch ein passiver Transport von Wasser und wasserlöslichen Stoffen relativ leicht möglich.

Die aktive Resorption von Glucose erfolgt über ein Carrier-system, welches zugleich auch Natriumionen bindet und durch die Bürstensaummembran transportiert. Dabei ist die Transportrate am größten, wenn im Lumen Natriumionen und Glucose im richtigen Verhältnis zueinander vorhanden sind (22,23).

Die Bindung an das Carrierprotein ist reversibel, so daß die gebundenen Stoffe im Zellinneren wieder abgegeben werden können. Während die durch das Carriersystem in die Zelle gebrachten Natriumionen durch die ATP verbrauchende Natriumpumpe wieder ausgeschieden werden, reichert sich die Glucose im Zellinneren an und wandert passiv in das Blutplasma. Wasser und Anionen, wie Hydrogencarbonat, folgen der Glucose und den Natriumionen passiv nach.

Für Kaliumionen existiert kein spezifischer Transportmechanismus, sie werden aufgrund des Konzentrationsgradienten transportiert.

Durch die orale Gabe einer Lösung, welche neben Glucose geeignete Mengen an Natriumionen, Kaliumionen sowie Hydrogen-

carbonationen enthält, können die durch die Durchfallerkrankung ausgeschwemmten Elektrolyte wieder zugeführt werden. Die Gefahr einer Hypernatriämie oder Hyperkaliämie besteht nach SANTOSHAM (24) und NALIN (25) nicht. Als Nebenwirkung wird lediglich Erbrechen genannt, welches in Einzelfällen durch die hypertone Rehydrationslösung verursacht werden kann (26).

Die Zusammensetzung solcher Lösungen zur oralen Rehydration weist je nach Herkunft Detailunterschiede auf. Gemeinsam ist allen Zubereitungen, daß es sich um abgeteilte Pulver handelt, die in einer vorgegebenen Menge Wasser aufgelöst und getrunken werden.

Neben einem mengenmäßig stark überwiegenden Anteil an Glucose sind die Elektrolyte Natriumchlorid und Natriumhydrogencarbonat sowie Kaliumionen enthalten. Kalium wird dabei als Chlorid, Citrat oder Acetat eingesetzt.

Besondere Bedeutung besitzen folgende Vorschriften:

Oral Rehydration Salts, WHO (27):

Glucose, wasserfrei	20,0 g
Natriumhydrogencarbonat	2,5 g
Kaliumchlorid	1,5 g
Natriumchlorid	3,5 g
Wasser	1000 ml

Sodium Chloride and Dextrose

Oral Powder, Compound, BP 80 (28)

Glucose	20,0 g
Natriumchlorid	0,5 g
Kaliumchlorid	0,75g
Natriumhydrogencarbonat	0,75g
Wasser	500 ml

Weitere Zusammensetzungen für Lösungen zur oralen Rehydration finden sich in der Literatur (Tab. 2).

Glucose	2,0	2,0	2,0
Natriumchlorid	0,4	0,55	0,55
Kaliumchlorid	0,15	-	-
Natriumhydrogencarbonat	0,4	0,2	0,2
Kaliumcitrat	-	0,27	-
Kaliumacetat (wasserfrei)	-	-	0,25
Wasser ml	100	100	100

Tab. 2 Zusammensetzungen von Lösungen zur oralen
Rehydratation (Angaben in Gramm) (29)

Bei allen Rezepturen kann es, insbesondere unter tropischen Klimabedingungen, zu Stabilitätsproblemen kommen.

Obwohl daraus erhebliche Schwierigkeiten für die Anwendung in Ländern der Dritten Welt entstehen, wurde dieses Problem bisher wissenschaftlich zu wenig beachtet^{*)}.

^{*)} Nach dem experimentellen Abschluß der vorliegenden Untersuchungen wurde eine erste Zusammenfassung ihrer Ergebnisse von K. Thoma und M. Tschöpe veröffentlicht (30).

In der Folgezeit erschienen 1983 zwei weitere Publikationen zu diesem Thema (31,32).

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Durch Stabilitätsprobleme mit den von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlenen Oral Rehydration Salts kann die Bevorratung und damit schnelle Verfügbarkeit ausreichender Mengen dieser Zubereitung für Notfälle beeinträchtigt werden.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es deshalb, Verlauf und Ursachen dieser Instabilität zu untersuchen sowie Vorschläge zur Verbesserung der Stabilität zu unterbreiten. Dabei sollte ein besonderes Augenmerk auf einfach durchführbare Problemlösungen gelegt werden, um den praktischen Möglichkeiten von Ländern der Dritten Welt gerecht zu werden.

Neben der Erfassung der ablaufenden Zersetzung durch eine stabilitätsspezifische Bestimmung der Glucose und des Natriumhydrogencarbonats sollte auch eine Untersuchung des Einflusses von Kristallwasser auf die Zersetzungsgeschwindigkeit durchgeführt werden, da neben der wasserfreien Glucose aus Kostengründen auch Glucosemonohydrat für die Herstellung von Oral Rehydration Salts verwendet wird.

Ferner erschien es als notwendig, die unterschiedlichen Rezepturen auch bei erhöhten, der Anwendungspraxis entsprechenden, Temperaturen zu untersuchen. Neben einer Einlagerung unter Temperaturbelastung sollte auch der Einfluß der Feuchte auf die Zersetzung ermittelt werden. Da die meisten davon betroffenen Länder im tropischen Klimabereich liegen, wurden für die Lagerungen die Bedingungen der Klimazone IV (31°C /70% rel. F.) gewählt.

Ferner sollten Anforderungen für die Wasserdampfdurchlässigkeit des Primärpackmittels erarbeitet werden.

Da verschiedene Länder der Dritten Welt über die Möglichkeit der Konfektionierung von Bulkware verfügen, sollte die für die Verarbeitung wichtige kritische relative Feuchte ermittelt werden, um eine Schädigung der Oral Rehydration Salts bei ihrer Herstellung zu verhindern.

Weiterhin erschien es als notwendig, die Lagerfähigkeit der Oral Rehydration Salts in Abhängigkeit von der Ausgangsfeuchte zu untersuchen.

Da die Möglichkeiten der Qualitätskontrolle in Ländern der Dritten Welt nicht selten sehr begrenzt sind, sollte eine besonders einfache, aber hinreichend genaue Prüfvorschrift erarbeitet werden, welche die Überprüfung des Qualitätszustands der Oral Rehydration Salts erlaubt.

B. Ergebnisse der Untersuchungen

I. Untersuchung des Einflusses der Glucoseart auf die Zersetzung von Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung

Oral Rehydration Salts werden häufig in Abweichung von den Vorschriften der WHO aus Kostengründen mit Glucosemonohydrat anstatt mit wasserfreier Glucose hergestellt (33).

Zur Untersuchung des Einflusses der Glucoseart auf die Zersetzung von Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung wurden die Rezepturen in Aluminiumverbundfolie eingesiegelt und bei 30°, 40° und 50°C gelagert.

Die pulverförmigen Untersuchungsproben hatten folgende Zusammensetzung:

wasserfreie Glucose	2,00 g	(111 mmol	/l)
Natriumhydrogencarbonat	0,25 g	(30 mmol HCO_3^-	/l)
Natriumchlorid	0,35 g	(90 mmol Na^+	/l)
Kaliumchlorid	0,15 g	(20 mmol K^+	/l)

Im Falle von Glucosemonohydrat wurde die Einwaage jeweils auf 2,20 g erhöht.

In zeitlichen Abständen wurde der Glucosegehalt durch eine spezifische enzymatische Methode (34-37), der Gehalt an Natriumhydrogencarbonat durch potentiometrische Titration bestimmt (38,39). Weiterhin wurden pH-Wert, Verfärbungen und die Veränderung des spektralen Verhaltens im Bereich von 200 - 500 nm registriert.

1. Untersuchung der Gehaltsabnahme der Glucose

Wie die Ergebnisse zeigten, wurde durch den Einsatz von Glucosemonohydrat die Zersetzung der Glucose in Oral Rehydration Salts stark beschleunigt.

Bei 50°C wies die kristallwasserhaltige Rezeptur nach 63 Tagen lediglich noch 51% der Glucose auf, im Vergleich zu einem Glucosegehalt von 96% bei Verwendung von wasserfreier Glucose (Abb. 2).

Während die Untersuchung der Proben mit Glucosemonohydrat nach 89 Tagen bei einem Glucosegehalt von 46,5% infolge Entstehung von Kohlendioxid abgebrochen werden mußte, ergab die Untersuchung des Glucosegehalts bei der Rezeptur mit wasserfreier Glucose nach 150 Tagen noch einen Wert von 92% und nach 305 Tagen noch einen solchen von 93%.

Bei niedrigeren Lagertemperaturen war ebenfalls eine deutlich höhere Stabilität der kristallwasserfreien Zubereitung festzustellen (Tab. 3 und 4).

Unter Verwendung des linearen Anteils der Zersetzungskurve konnte für die Zubereitung mit Glucosemonohydrat eine Haltbarkeit $t_{90\%}$ von 4,38 Tagen bei 50°C, 160,4 Tagen bei 40°C und 1037 Tagen bei 30°C errechnet werden (Tab. 5).

Die Darstellung des Logarithmus der Haltbarkeit gegen die reziproke absolute Temperatur nach MÜNZEL (40) ergab keine lineare Beziehung (Abb. 3).

Eine Berechnung der Haltbarkeit bei Raumtemperatur war aus diesem Grunde nicht exakt möglich.

Für Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose konnte eine Gehaltsabnahme von zehn Prozent nicht festgestellt werden. Eine Berechnung der Haltbarkeit $t_{90\%}$ war deshalb nicht möglich.

2. Untersuchung der Gehaltsabnahme von Natriumhydrogencarbonat

Die verminderte Stabilität der Rezeptur mit Glucosemonohydrat zeigte sich auch bei der Untersuchung des Gehalts an Natriumhydrogencarbonat.

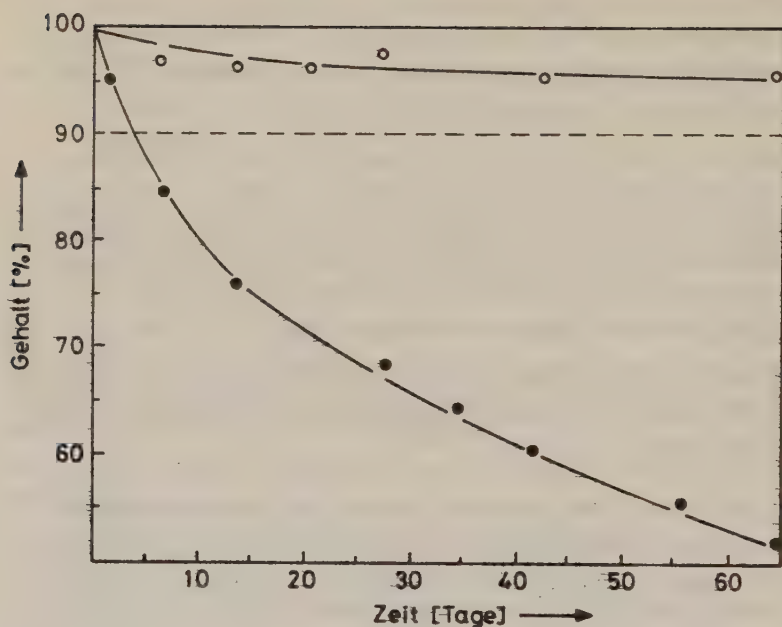


Abb. 2 Zersetzung von Glucose in Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit von der verwendeten Glucoseart

- Glucosemonohydrat (Wassergehalt 9,3%)
- wasserfreie Glucose (Wassergehalt 0,1%)

Daten	wasserfreie Glucose				Glucosemonohydrat			
	Lagerdauer [Monate]							
	3	6	9	12	3	6	9	12
Glucose [%]	99,5	96,9	98,4	96,5	95,0	90,3	79,8	78,6
Natriumhydrogencarbonat [mg]	247,8	256,9	242,7	250,5	250,1	252,8	243,7	230,9
pH-Wert	8,20	8,15	8,16	8,12	8,18	8,27	8,14	8,01
Extinktion (270 nm)	0,065	-	0,094	0,122	0,21	2,50	4,94	6,00

Tab. 3 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts und der Extinktion bei 270 nm in Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung bei 40°C in Abhängigkeit von der verwendeten Glucoseart

Daten	wasserfreie Glucose			Glucosemonohydrat		
	Lagerdauer [Monate]					
	6	12	18	6	12	18
Glucose [%]	100,6	98,8	99,5	98,5	96,3	95,1
Natriumhydrogencarbonat [mg]	248,1	252,1	258,5	244,0	249,7	248,1
pH-Wert	8,21	8,12	8,14	8,12	8,19	8,32

Tab. 4 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung bei 30°C in Abhängigkeit von der verwendeten Glucoseart

Daten	Lagerungstemperatur [°C]		
	30	40	50
Anzahl der Werte für die Regressions-Gerade	5	5	3
Korrelationskoeffizient	0,995	0,979	0,999
k [%/Tag]	$9,69 \times 10^{-3}$	$6,44 \times 10^{-2}$	2,228
Achsenabschnitt der Regressionsgerade	100,05	100,32	99,76
$t_{90\%}$ [Tage]	1037	160,4	4,38

Tab. 5 Reaktionskinetische Daten der Glucosezersetzung in Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei unterschiedlichen Temperaturen

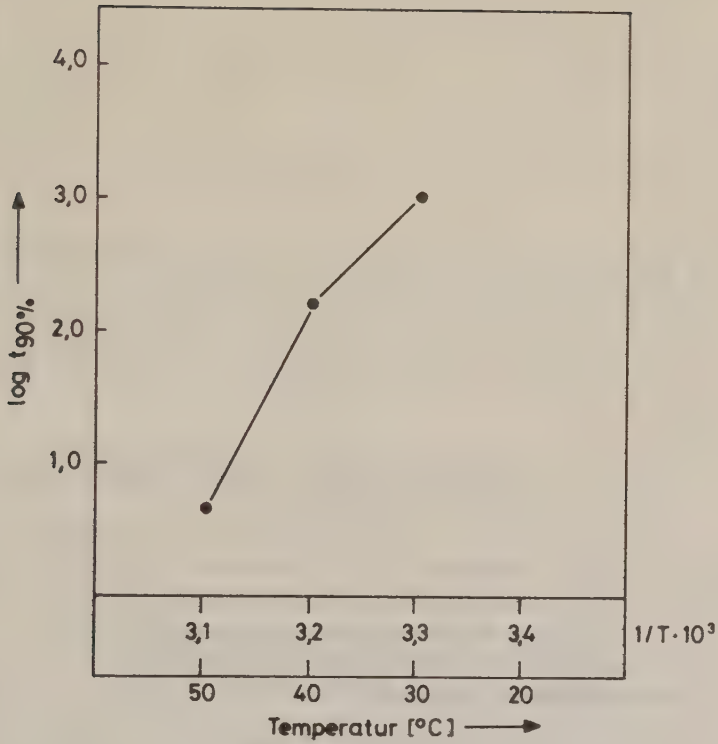


Abb. 3 Arrheniusdarstellung der Haltbarkeit $t_{90\%}$ von Glucose in Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung

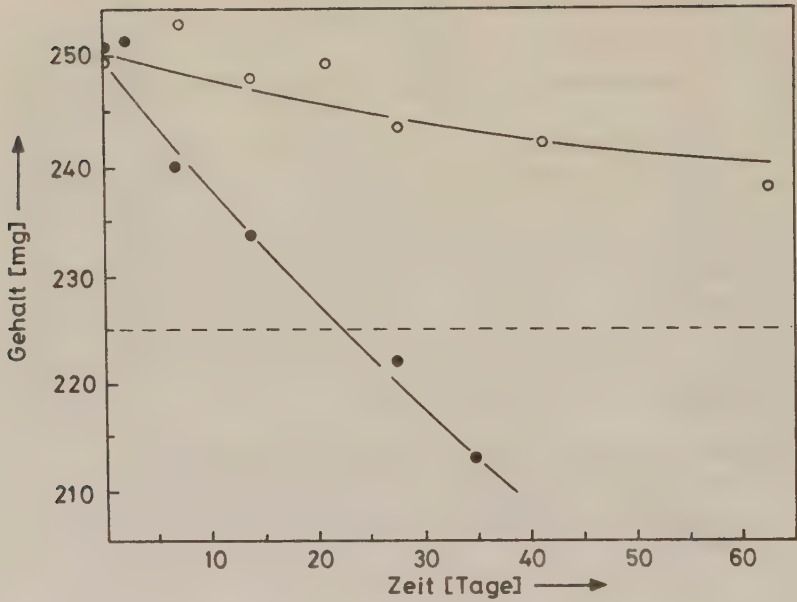


Abb. 4 Zersetzung von Natriumhydrogencarbonat in Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit von der verwendeten Glucoseart

- Glucosemonohydrat (Wassergehalt 9,3%)
- wasserfreie Glucose (Wassergehalt 0,1%)

Bei Verwendung von Glucosemonohydrat war bei 50°C eine 10%ige Gehaltsabnahme bereits nach 21 Tagen erreicht. Proben mit wasserfreier Glucose zeigten nach dieser Zeit noch keine signifikante Gehaltsminderung (Abb. 4).

Bei einer Lagertemperatur von 40°C war beim Einsatz von Glucosemonohydrat nach einem Jahr noch ein Gehalt von 230,9 mg Natriumhydrogencarbonat, entsprechend 92,4%, nachzuweisen. Die Haltbarkeitsgrenze $t_{90\%}$ wurde nach 427 Tagen erreicht. Proben mit wasserfreier Glucose zeigten nach einem Jahr noch keine Gehaltsabnahme (Tab. 3).

Bei einer Temperatur von 30°C war nach 18 Monaten bei der kristallwasserhaltigen Zubereitung eine Zersetzung von 5% nachzuweisen. Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose wiesen nach dieser Zeit noch keine Gehaltsabnahme auf (Tab. 4).

3. Untersuchung der pH-Veränderungen

Die Zubereitung mit Glucosemonohydrat unterschied sich in der auftretenden Änderung des pH-Werts deutlich von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose.

Bei 50°C stieg der pH-Wert bei Proben mit Glucosemonohydrat in den ersten zwei Wochen der Lagerung von ursprünglich pH 8,2 auf pH 8,67 und fiel anschließend kontinuierlich auf pH 7,61 nach 89 Tagen. Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose zeigten im gleichen Zeitraum eine gleichmäßige pH-Senkung, welche nach 85 Tagen zu einem Wert von 8,06 führte (Abb. 5).

Dieses unterschiedliche Verhalten war auch bei 30° und 40°C festzustellen (Tab. 3 und 4).

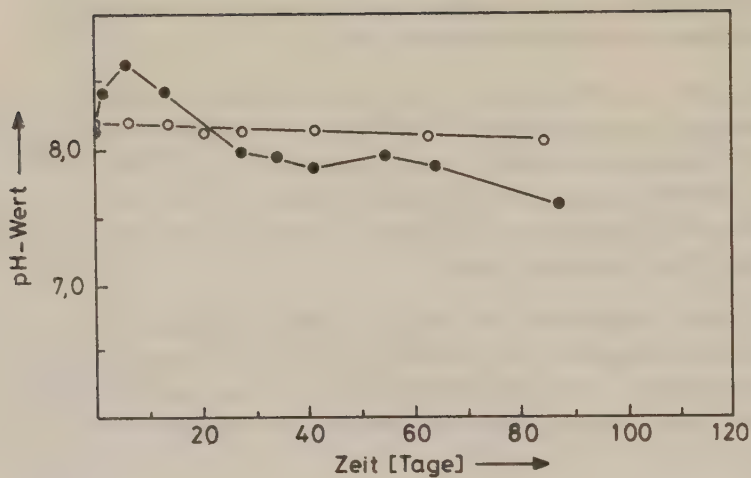


Abb. 5 Verschiebung des pH-Werts von Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit von der verwendeten Glucoseart

- Glucosemonohydrat (Wassergehalt 9,3%)
- wasserfreie Glucose (Wassergehalt 0,1%)

4. Nachweis von spektralen Veränderungen

Bei der Zersetzung von Oral Rehydration Salts bildete sich ein Absorptionsmaximum bei 270 nm.

Neben diesem Maximum war ferner eine Erhöhung der Absorption im gesamten Spektralbereich von 200 - 500 nm festzustellen (Abb. 6).

Bei Verwendung von Glucosemonohydrat stieg die Extinktion bei 270 nm während der Lagerung bei 50°C stark an. Nach 89 Tagen war ein Wert von 22,0 erreicht. Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose zeigten demgegenüber nur eine schwache Veränderung. Nach 85 Tagen betrug die Extinktion bei 270 nm lediglich 0,23 (Abb. 7).

Eine Lagerung bei 40°C führte zu ähnlichen Unterschieden (Tab. 3).

Bei 30°C war lediglich für die Zubereitung mit Glucosemonohydrat ein Anstieg der Extinktion feststellbar. Die Rezeptur mit wasserfreier Glucose zeigte keine Veränderung.

5. Organoleptische Untersuchung von Farbveränderungen

Die durch Vergleiche mit Farbtafeln organoleptisch bestimmten Veränderungen der Proben ergaben deutliche Unterschiede zwischen den Ansätzen mit wasserfreier Glucose und mit Glucosemonohydrat.

Bei Zubereitungen mit Glucosemonohydrat trat bei 50°C nach 35 Tagen eine dunkelbraune Farbe auf. Bei Verwendung von wasserfreier Glucose war nach 85 Tagen lediglich eine dunkelorange Verfärbung nachzuweisen, die sich im Verlauf der weiteren Lagerung nicht mehr veränderte (Abb. 8).

Auch bei 40°C trat dieser Unterschied in Erscheinung. Nach einem Jahr waren Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat dunkelbraun verfärbt. Durch die Verwendung von wasserfreier

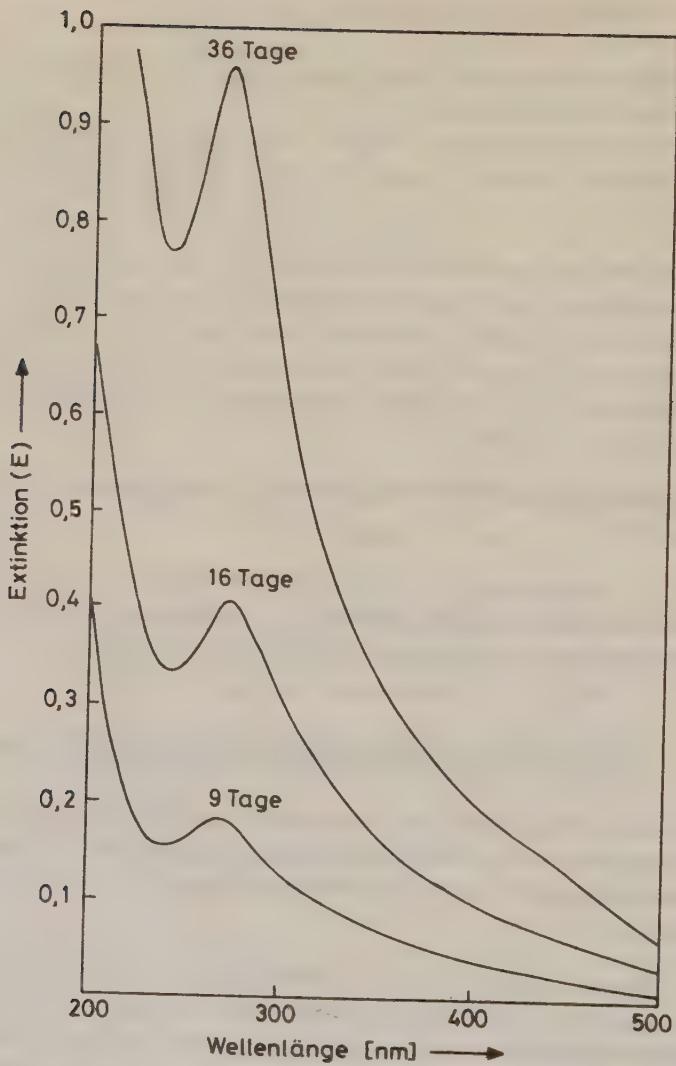


Abb. 6 Veränderung der Absorption im Bereich von 200 - 500 nm bei Lagerung von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 50°C (Verdünnung 1:10)

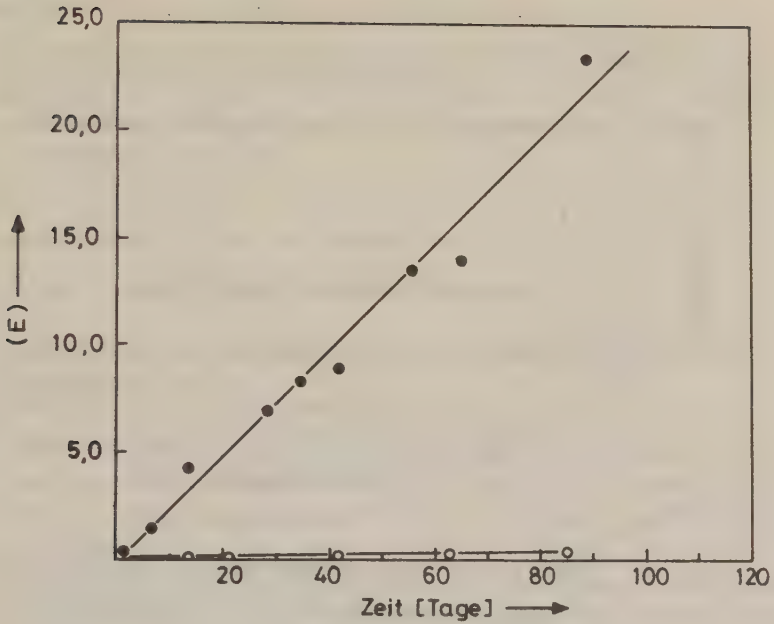


Abb. 7 Extinktionszunahme von Oral Rehydration Salts bei 270 nm in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit von der verwendeten Glucoseart

- Glucosemonohydrat (Wassergehalt 9,3%)
- wasserfreie Glucose (Wassergehalt 0,1%)

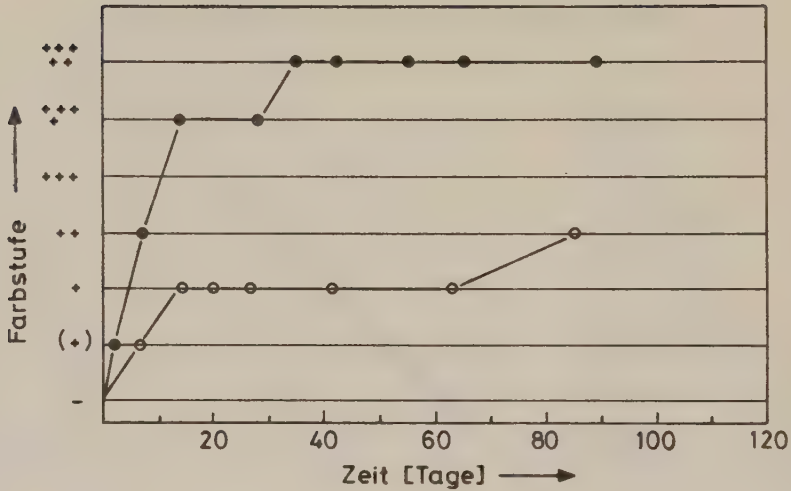


Abb. 8 Verfärbung von Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit von der verwendeten Glucoseart

- Glucosemonohydrat (Wassergehalt 9,3%)
- wasserfreie Glucose (Wassergehalt 0,1%)

Organoleptischer Befund:

- keine Verfärbung, weiß
- (+) gelbweiß bis blaßgelb
- + hellgelb bis pastellgelb
- ++ dunkelorange
- +++ braungelb
- ++++ braun
- +++++ dunkelbraun

Glucose wurde in diesem Zeitraum erst eine blaßgelbe Farbe erreicht.

Die Lagerung bei 30°C führte lediglich bei der kristallwasserhaltigen Rezeptur zu Veränderungen. Die Proben waren nach einem Jahr blaßgelb verfärbt und wiesen nach 18 Monaten eine hellgelbe Farbe auf.

6. Diskussion der Ergebnisse

Einfluß des Kristallwassers auf die Stabilität von Oral Rehydration Salts

Bei Verwendung von wasserfreier Glucose anstelle von Glucosemonohydrat wird der große Einfluß des Kristallwassergehalts auf die Zersetzungsgeschwindigkeit der Oral Rehydration Salts deutlich.

Hydratwasser ist ortsfest durch Dipol-Ion-Wechselwirkungen chemisch gebunden. Die Stärke der Bindung, ausgedrückt durch die Bindungswärme, liegt mit 5 - 40 kJ/mol Wasser in der Größenordnung des durch Adsorption gebundenen Wassers, welches eine Bindungswärme von 2 - 60 kJ/mol Wasser aufweist.

Neuere Untersuchungen über die Verfügbarkeit des Wassers in Hilfsstoffen für die Hydrolyse von Wirkstoffen in Tabletten zeigen, daß das Kristallwasser in geschlossenen Systemen zu Wirkstoffminderungen führen kann (41,42). Dabei wurde festgestellt, daß der Tablettenhilfsstoff Calciumhydrogenphosphatdihydrat oberhalb 36°C Kristallwasser abgeben kann, welches dann für hydrolytische Zersetzungen zur Verfügung steht. STAHL (43) beschreibt ähnliche Vorgänge für das Dodekahydrat des Dinatriumhydrogenphosphats, welches bei Temperaturen oberhalb von 36°C Kristallwasser abgibt. Über 48°C ist nur noch das Dihydrat beständig, welches bei 95°C in die wasserfreie Form übergeht. Die Umwandlungstemperaturen drücken sich durch Anomalien im Temperaturverlauf der Löslichkeit aus. Bei

den entsprechenden Temperaturen wird die Stetigkeit der Löslichkeitskurve durch einen Knick unterbrochen.

Der Temperaturverlauf der Löslichkeit von Glucose in Wasser weist bei einer Temperatur von 50°C nach LANOLDT-BÖRNSTEIN (44) eine solche Unregelmäßigkeit auf (Abb. 9).

Oberhalb von 50°C ist Glucosemonohydrat danach nicht mehr beständig und geht unter Wasserabgabe in die wasserfreie Form über. Durch diesen Vorgang ändert sich das "Mikroklima" innerhalb der Verpackung deutlich. Das für Wasserdampf undurchlässige Material hält das freigesetzte Wasser in der Primärverpackung fest und beschleunigt damit die Zersetzung. Unterhalb von 50°C ist die Zersetzung lediglich durch adsorbiertes Wasser bedingt, da das Kristallwasser nicht zur Verfügung steht. Sie verläuft dadurch wesentlich langsamer.

Aus diesem Grunde wird bei der Arrheniusdarstellung der Haltbarkeit $t_{90\%}$ (Abb. 3) keine lineare Beziehung erhalten. Es ist vielmehr bei 50°C eine wesentlich geringere Haltbarkeit zu beobachten als aufgrund der Werte bei 30° und 40°C zu erwarten wäre.

Infolge des geringen Wassergehalts sind derartige Vorgänge bei Oral Rehydration Salts, welche mit wasserfreier Glucose hergestellt sind, nicht zu erwarten.

Die Ergebnisse bei einer Lagertemperatur von 50°C zeigen, daß die Zersetzung bei einem Glucosegehalt von etwa 92% zum Stillstand kommt. Eine Unterschreitung der limitierenden Gehaltsgrenze von 90% ist deshalb bei Wassergehalten um 0,1% und Temperaturen bis maximal 50°C nicht zu erwarten.

Ob es sich um ein temperaturabhängiges chemisches Gleichgewicht oder einen temperaturunabhängigen Reaktionsstillstand aufgrund des begrenzten Wassergehalts handelt, kann infolge der niedrigen Zersetzungsraten bei 30° und 40°C nicht entschieden werden.

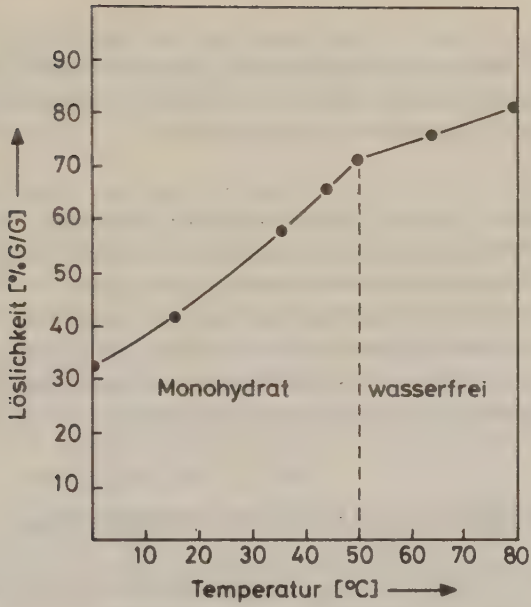


Abb. 9 Löslichkeit von Glucose in Wasser in Abhängigkeit von der Temperatur (44)

Ursache der Glucosezersetzung

Die anorganischen Salze Natriumchlorid und Kaliumchlorid sind für die Zersetzung der Glucose nicht verantwortlich, wie Untersuchungsbefunde über den Abbau von Glucose durch Sterilisation im Autoklaven zeigen (45).

Die Ergebnisse, welche durch Registrierung der Spektren im Bereich von 200 - 500 nm erhalten wurden, sprechen vielmehr für einen alkalikatalysierten Abbau der Glucose durch das in der Rezeptur vorhandene Natriumhydrogencarbonat.

Während bei der Zersetzung von Glucose im sauren Milieu allgemein zwei Extinktionsmaxima bei 284 und 228 nm festgestellt werden können (46,47), liegt das Extinktionsmaximum bei alkalisch zersetzter Glucose zwischen 265 und 270 nm (48,49).

Ursachen der Zersetzung des Natriumhydrogencarbonats

Grund für die Zersetzung des Natriumhydrogencarbonats ist zum einen die thermische Instabilität der Substanz (50). Zum anderen findet eine Neutralisation und Zersetzung durch die im Verlauf des Zuckerabbaus entstehenden Säuren statt (51-57). Letzterer Vorgang ist wohl der entscheidende Faktor bei niedrigeren Temperaturen. Bei einer Belastungstemperatur von 50°C beginnt sich Natriumhydrogencarbonat unter Kohlendioxidbildung in Natriumcarbonat umzusetzen (58,59), so daß bei dieser Temperatur ein Teil der Zersetzung auch auf diesen Vorgang zurückgeführt werden kann. Dies wird durch die in Abbildung 5 dargestellte pH-Verschiebung unterstützt. Dabei kann die während der ersten Woche aufgetretene Zunahme des pH-Werts durch die Entstehung von Natriumcarbonat erklärt werden. Der pH-Abfall in der nachfolgenden Lagerzeit ist durch die neutralisierende Wirkung der entstandenen Säuren bedingt.

Chemische Ursachen der Verfärbung von Oral Rehydration Salts

Für die Verfärbung von Oral Rehydration Salts sind chemische Reaktionen verantwortlich, wie sie im Prinzip von der Herstellung kaustischer Zuckercouleur in der Lebensmitteltechnologie bekannt sind.

Die durch den alkalischen Abbau der Glucose entstehenden sehr reaktiven Spaltprodukte wie α, β -ungesättigte Carbonylverbindungen, Methylglyoxal sowie Di-hydroxy-aceton können kondensieren und zu braun gefärbten Produkten polymerisieren. Die Zusammensetzung dieser Produkte ist vom Erhitzungsgrad, der Erhitzungsdauer und der Alkalikomponente abhängig. In alkalisch zersetzter Glucose konnten papierchromatographisch bis zu acht polymere Verbindungen mit unterschiedlichen Molekulargewichten nachgewiesen werden (60).

Für die Anwendungspraxis der Oral Rehydration Salts ist von Bedeutung, daß bislang in kaustischer Zuckercouleur keine toxischen Produkte nachgewiesen werden konnten (61).

Zudem erreicht die Zersetzung der Glucose und die Bildung von braunen Polymerisationsprodukten bei der Zersetzung von Oral Rehydration Salts bei weitem nicht das Ausmaß, welches bei der Herstellung von kaustischer Zuckercouleur eintritt.

Kaustische Zuckercouleur weist nach der Einteilung der International Technical Caramel Association bei 610 nm eine $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ von 5000 - 35000 auf (61).

In Oral Rehydration Salts beträgt dieser Wert nach den vorliegenden Untersuchungen bei einer zehnprozentigen Zersetzung der Glucose aber lediglich 0,013.

Eine gesundheitsschädigende Wirkung der für die Verfärbung der Oral Rehydration Salts verantwortlichen Abbaubsubstanzen erscheint deshalb als unwahrscheinlich.

7. Schlußfolgerungen für die Praxis

Für die Herstellung, Lagerung und Stabilitätskontrolle von Oral Rehydration Salts in Ländern der Dritten Welt ergeben sich aus den dargelegten Untersuchungsergebnissen folgende Schlußfolgerungen für die Anwendungspraxis:

- Die Zersetzung von Oral Rehydration Salts ist auf eine Interaktion zwischen der Glucose und dem Natriumhydrogencarbonat zurückzuführen.
- Der Kristallwassergehalt der Glucose bewirkt eine deutliche Verschlechterung der Haltbarkeit. Bei der Herstellung von Oral Rehydration Salts ohne weitere Stabilisierungsmaßnahmen sollte deshalb wasserfreie Glucose eingesetzt werden.
- Wenn aus finanziellen Gründen auf Glucosemonohydrat zurückgegriffen werden muß, ist zur Stabilitätssicherung eine Begrenzung der Lagertemperatur auf 30°C notwendig.
- Natriumhydrogencarbonat zersetzt sich langsamer als Glucose und stellt deshalb keinen haltbarkeitslimitierenden Faktor dar.
- Verfärbungen der Oral Rehydration Salts sind ein sicheres Zeichen für die Zersetzung der Glucose.

II. Untersuchungen zur Stabilisierung von Oral Rehydration Salts

Bei den vorliegenden Untersuchungen zur Stabilisierung von Oral Rehydration Salts wurden mit Rücksicht auf die Realisierungsmöglichkeiten in Ländern der Dritten Welt überwiegend möglichst einfach durchführbare Methoden angewendet (Tab. 6).

Methode	Stabilisierungsprinzip	Realisierung in den Vorschriften
Wasserfreie Granulation	Reduzierung der Kontaktfläche	Korngrößen der Granulate 0,315-0,8 mm 0,8 -2,0 mm 2,0 -3,15 mm wasserfreie Glucose; Glucosemonohydrat
Zusatz von Natriumhydrogencarbonat als Tablette	Reduzierung der Kontaktfläche	Natriumhydrogencarbonat als Tablette; Zusatz der übrigen Stoffe in Pulverform; wasserfreie Glucose; Glucosemonohydrat
Zusatz von Natriumhydrogencarbonat in Hartgelatinesteckkapseln	Trennung der inkompatiblen Rezepturbestandteile	Natriumhydrogencarbonat in Kapsel; Zusatz der übrigen Stoffe in Pulverform; wasserfreie Glucose; Glucosemonohydrat
Zusatz von Hilfsstoffen	Trennung der inkompatiblen Rezepturbestandteile	Alle Stoffe als Pulver; Aerosil 200 5% Aerosil 972 1%/3%/5% Kartoffelstärke 30% Glucosemonohydrat
Überziehen von Glucosegranulat (Korngröße 0,8 - 2,0 mm)	Trennung der inkompatiblen Rezepturbestandteile	Überzug mit CAP, Klucel oder Schellack; alle übrigen Stoffe als Granulat (Korngröße 0,8-2,0 mm); Glucosemonohydrat

Tab. 6 Übersicht über die Maßnahmen zur Stabilisierung von Oral Rehydration Salts

1. Verminderung der Kontaktfläche durch Granulation

Die Granulate wurden in den in der Übersichtstabelle 6 aufgeführten Korngrößen durch wasserfreie Granulation hergestellt und in klimadichter Verpackung bei 30°, 40° und 50°C gelagert.

1.1 Ergebnisse bei Verwendung von Glucosemonohydrat

Die Stabilität der Glucose in granulierten Oral Rehydration Salts konnte lediglich bei Granulatgrößen von 0,8 - 2,0 und 2,0 - 3,15 mm gegenüber der pulverförmigen Rezeptur verbessert werden.

Die Haltbarkeit $t_{90\%}$ betrug bei 50°C für das Granulat mit Korngrößen zwischen 0,8 und 2,0 mm 8,9 Tage. Für das Granulat mit Korngrößen zwischen 2,0 und 3,15 mm ergab sich ein Wert von 11,0 Tagen.

Bei Granularteilchen mit einem Durchmesser von 0,315 - 0,8 mm konnte keine Verbesserung der Stabilität erreicht werden. Die Gehaltsgrenze 90% wurde bereits nach 4,45 Tagen unterschritten (Abb. 10).

Bei 40°C ergaben sich für die Granulate mit Korngrößen von 0,8 - 2,0 und 2,0 - 3,15 mm Haltbarkeiten von 230 und 630 Tagen, die deutlich über dem Wert für pulverförmige Oral Rehydration Salts lagen.

Das Granulat mit Teilchengrößen zwischen 0,315 und 0,8 mm zeigte mit einer Haltbarkeit von nur 142 Tagen keinen Stabilitätszuwachs gegenüber der pulverförmigen Rezeptur (Abb. 11).

Bei einer Lagertemperatur von 30°C war die Gehaltsabnahme der Glucose in allen Granulaten zu gering, um eine Aussage über die Haltbarkeit $t_{90\%}$ machen zu können (Tab. 7).

Die Untersuchung des Gehalts an Natriumhydrogencarbonat ergab bei einer Lagertemperatur von 50°C bei keiner Granulatgröße eine deutliche Verbesserung der Stabilität im Vergleich zu pulverförmigen Oral Rehydration Salts.

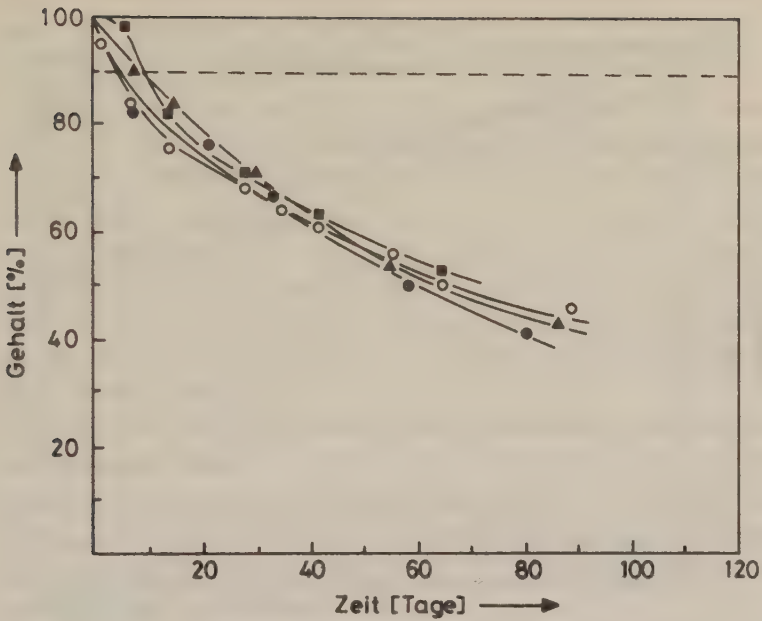


Abb. 10 Zersetzung von Glucose in granulierten Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit von der Korngröße

- o- pulverförmige Rezeptur
- Granulat, Korngröße 0,315-0,8 mm
- ▲- Granulat, Korngröße 0,8 - 2,0 mm
- Granulat, Korngröße 2,0 - 3,15 mm

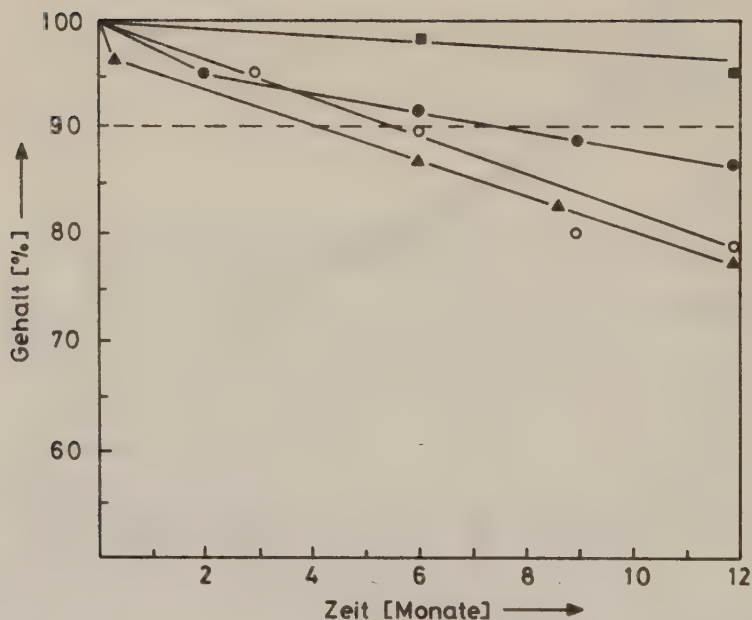


Abb. 11 Zersetzung von Glucose in granulierten Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 40°C in Abhängigkeit von der Korngröße

- pulverförmige Originalrezeptur
- ▲- Granulat, Korngröße 0,315-0,8 mm
- Granulat, Korngröße 0,8 - 2,0 mm
- Granulat, Korngröße 2,0 - 3,15 mm

Bei 40°C ließen sich Stabilitätsunterschiede feststellen, wobei das Granulat der Korngröße 2,0 - 3,15 mm die beste Haltbarkeit zeigte (Tab. 8).

Bei einer Lagertemperatur von 30°C ergaben sich nach einem Jahr bei keiner Zubereitung signifikante Gehaltsänderungen von Natriumhydrogencarbonat (Tab. 7).

Die Veränderung des pH-Werts wies bei 50°C keinen Unterschied zu pulverförmigen Oral Rehydration Salts auf.

Bei 40°C zeigte das Granulat der Korngröße 0,315 - 0,8 mm nach einem Jahr einen deutlichen pH-Abfall auf 8,05, während bei den größeren Granulaten keine deutliche Veränderung bemerkbar war (Tab. 8).

Die Lagerung bei 30°C führte nach 18 Monaten zu keiner pH-Verschiebung (Tab. 7).

Auch bei den Granulaten traten im Verlauf der Lagerung Verfärbungen auf. Ein Vergleich mit der pulverförmigen Zubereitung war jedoch nur begrenzt möglich, da sich die Granulate nur teilweise verfärbten.

Bei 50°C war eine Differenzierung aufgrund der Farbintensität kaum möglich. Nach einem Monat zeigten alle Proben eine braune Farbe.

Bei 40°C traten die Unterschiede der Verfärbung deutlicher hervor.

Die Zubereitung mit einer Korngröße zwischen 0,315 und 0,8 mm wies nach einem Jahr eine braungelbe Farbe auf. Zu diesem Zeitpunkt waren die Proben mit größeren Teilchen erst dunkelorange verfärbt.

Infolge des langsameren Verlaufs der Farbentwicklung war zu beobachten, daß die Verfärbung zuerst die Natriumhydrogencarbonat-Granulate betraf. Die Glucosepartikel verfärbten sich erst zu einem späteren Zeitpunkt.

Bei 30°C war nach einem Jahr bei keiner Probe eine Verfärbung feststellbar.

Korngröße	Glucose [%]	Natriumhydro- gencarbonat [mg]	pH-Wert
pulvrig	96,25	249,7	8,19
0,32 - 0,8	98,53	246,4	8,18
0,8 - 2,0	98,3	249,4	8,18
2,0 - 3,15	97,9	249,7	8,19

Tab. 7 Gehalt an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie pH-Wert von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat nach einjähriger Lagerung in klimadichter Verpackung bei 30°C in Abhängigkeit von der Korngröße

Korngröße	Glucose [%]	Natriumhydro- gencarbonat [mg]	pH-Wert
pulvrig	79,8	230,88	8,01
0,32 - 0,8	77,13	226,15	8,05
0,8 - 2,0	87,0	233,75	8,13
2,0 - 3,15	94,5	239,7	8,16

Tab. 8 Gehalt an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie pH-Wert von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat nach einjähriger Lagerung in klimadichter Verpackung bei 40°C in Abhängigkeit von der Korngröße

1.2 Ergebnisse bei Verwendung wasserfreier Glucose

Bei Verwendung wasserfreier Glucose konnte der stabilisierende Einfluß der verkleinerten Oberfläche durch die Granulation besonders deutlich festgestellt werden.

Während der Gehalt an Glucose bei 50°C in den Granulaten der Korngröße 0,8 - 2,0 mm und 2,0 - 3,15 mm innerhalb eines Jahres um maximal 5% abnahm, zeigte das Granulat der Korngröße 0,315 - 0,8 mm bereits innerhalb von 11 Wochen eine Gehaltsminderung um 7%, welche sich bei weiterer Lagerung nicht mehr erhöhte (Abb. 12). Der Zersetzungsverlauf unterschied sich bei dieser Korngröße nur unwesentlich von dem der pulverförmigen Rezeptur.

Bei der Untersuchung des Gehalts an Natriumhydrogencarbonat ergab sich ein ähnliches Bild. Während die Granulate der Korngrößen 0,8 - 2,0 mm und 2,0 - 3,15 mm bei 50°C eine deutliche Verbesserung der Stabilität aufwiesen - innerhalb eines Jahres wurden lediglich 4% Natriumhydrogencarbonat zersetzt - konnte für die Zubereitung mit Granularteilchen von 0,315 - 0,8 mm Durchmesser kein Stabilitätswachstum festgestellt werden (Abb. 13).

Bei niedrigeren Lagertemperaturen ergaben sich bei den Granulaten keine deutlichen Gehaltsabnahmen an Glucose oder Natriumhydrogencarbonat (Tab. 9 und 10).

Die pH-Veränderung bei 50°C verlief bei der Zubereitung mit den kleinsten Granulatteilchen in etwa parallel zu den Veränderungen von pulverförmigen Oral Rehydration Salts. Die größeren Granulate wiesen einen schwächeren pH-Abfall auf.

Bei 40°C zeigten die granulierten Oral Rehydration Salts im Gegensatz zu der pulverförmigen Zubereitung keine Veränderung des pH-Werts (Tab. 9).

Die Lagerung bei 30°C führte ebenfalls zu keiner pH-Ver-schiebung.

Die Verfärbung der Granulate zeigte bei 50°C für die Korngröße 2,0 - 3,15 mm die geringste Intensität (Abb. 14).

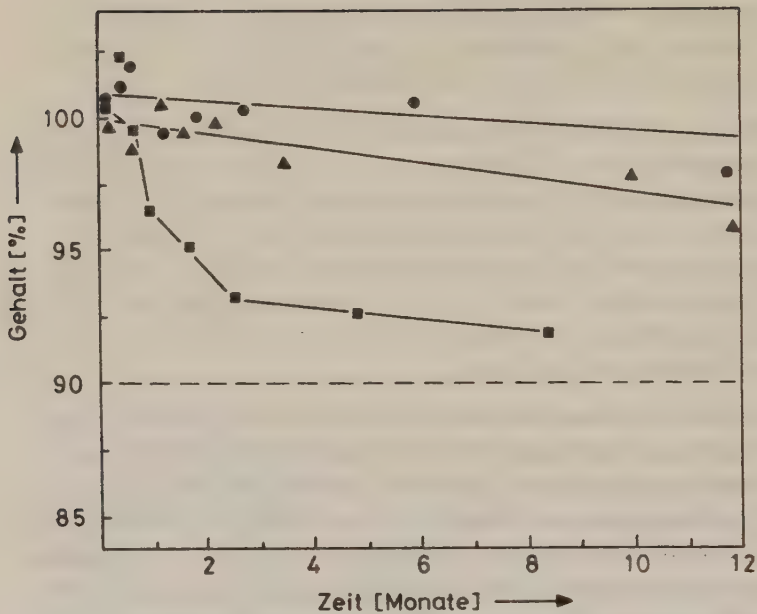


Abb. 12 Zersetzung von Glucose in granulierten Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit von der Korngröße

- Granulat, Korngröße 0,315-0,8 mm
- ▲- Granulat, Korngröße 0,8 - 2,0 mm
- Granulat, Korngröße 2,0 - 3,15 mm

Korn- größe	Glucose [%]			Natriumhydro- gencarbonat [mg]			pH-Wert		
	Lagerdauer [Monate]								
	6	12	18	6	12	18	6	12	18
pulvrig	96,9	96,5	96,5	256,9	250,5	249,1	8,15	8,12	8,08
0,32-0,8	99,1	98,6	99,4	247,8	248,4	249,4	8,16	8,18	8,16
0,8 -2,0	98,6	98,1	96,7	247,5	245,7	248,4	8,11	8,15	8,15
2,0 -3,15	100,5	98,4	97,3	244,4	247,8	254,8	8,19	8,17	8,16

Tab. 9 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose in klimadichter Verpackung bei 40°C in Abhängigkeit von der Korngröße

Korngröße	Glucose [%]	Natriumhydrogencarbonat [mg]	pH-Wert
pulvrig	99,5	258,5	8,14
0,32 - 0,8	100,2	255,18	8,13
0,8 - 2,0	101,8	251,5	8,17
2,0 - 3,15	99,7	249,1	8,18

Tab. 10 Gehalt an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie pH-Wert von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose in klimadichter Verpackung bei 30°C nach einer Lagerung von 18 Monaten in Abhängigkeit von der Korngröße

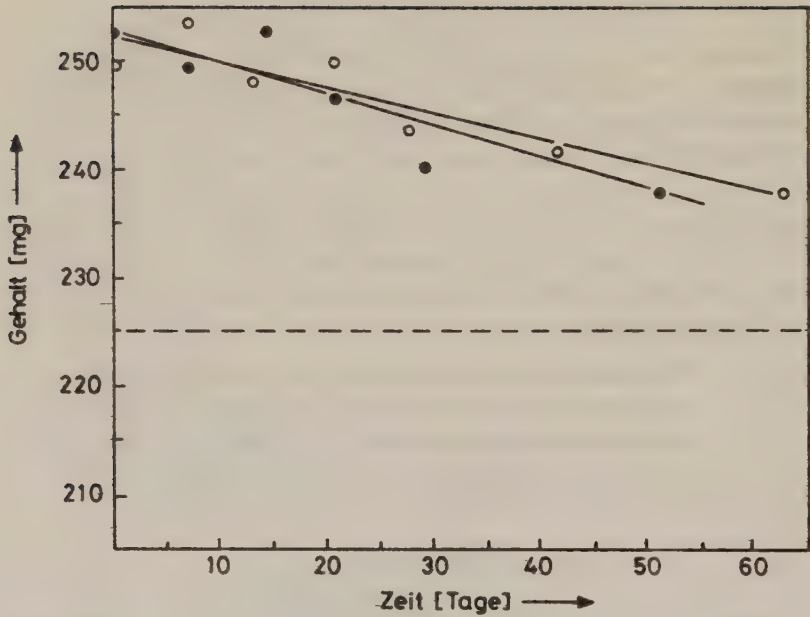


Abb. 13 Zersetzung von Natriumhydrogencarbonat in Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit von der Korngröße

- o- nichtgranulierte Zubereitung
- Granulat der Größe 0,315 - 0,8 mm

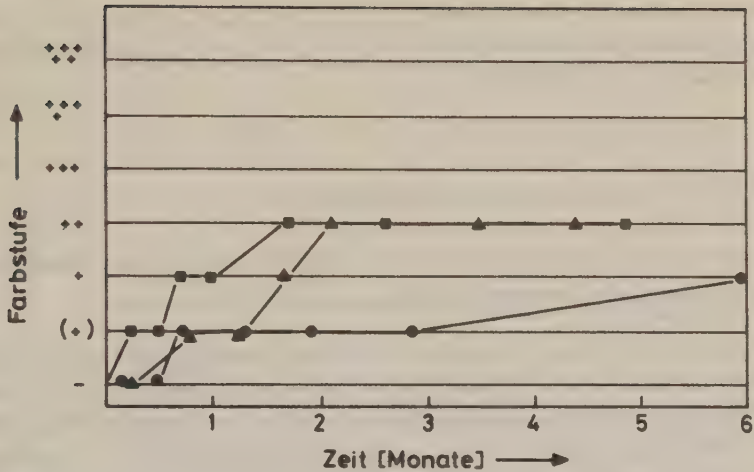


Abb. 14 Verfärbung von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit von der Korngröße

- Granulat, Korngröße 0,315-0,8 mm
- ▲- Granulat, Korngröße 0,8 - 2,0 mm
- Granulat, Korngröße 2,0 - 3,15 mm

Organoleptischer Befund:

- keine Verfärbung, weiß
- (+) gelbweiß bis blaßgelb
- + hellgelb bis pastellgelb
- ++ dunkelorange
- +++ braungelb
- ++++ braun
- +++++ dunkelbraun

Bei 40°C wiesen alle Granulate nach einem halben Jahr blaßgelbe Natriumhydrogencarbonat-Partikel auf, die nach einem Jahr hellgelb erschienen.

Bei einer Lagertemperatur von 30°C war nach 18 Monaten keine Verfärbung zu bemerken.

1.3 Bewertung der Ergebnisse

Der Erfolg einer Stabilisierung durch Granulation hängt von der gewählten Korngröße ab.

Während sich bei Granulaten mit Teilchengrößen von 0,315 bis 0,8 mm kaum Stabilitätsunterschiede zu pulverförmigen Oral Rehydration Salts zeigen, kann durch eine Vergrößerung der Granulatpartikel auf 2,0 bis 3,15 mm eine deutliche Verbesserung der Haltbarkeit erreicht werden. Dies gilt insbesondere für Oral Rehydration Salts, welche mit wasserfreier Glucose hergestellt sind.

Wenn die notwendigen Voraussetzungen für die wasserfreie Granulation in Ländern der Dritten Welt gegeben sind, kann mit dieser Methode eine Stabilisierung durchgeführt werden. Für die Granulatherstellung muß allerdings wasserfreie Glucose verwendet werden, um zu befriedigenden Ergebnissen zu kommen.

2. Separierung von Natriumhydrogencarbonat in einer Hartgelatine-Steckkapsel

Durch Zusatz des Natriumhydrogencarbonats in einer Hartgelatine-Steckkapsel konnte eine Trennung der inkompatiblen Rezepturbestandteile erreicht werden.

Die Kapsel wurde dabei zu der pulverförmigen Mischung aus Natriumchlorid, Kaliumchlorid und Glucosemonohydrat oder wasserfreier Glucose gegeben.

2.1 Ergebnisse bei Verwendung von Glucosemonohydrat

Bei einer Temperatur von 50°C zeigte die Rezeptur bis zum 51. Tag keine nennenswerte Gehaltsminderung (Abb. 15). Nach diesem Zeitpunkt war jedoch ein rascher Abfall des Gehalts an Glucose feststellbar. Nach 8 Monaten kam die Zersetzung bei einem Gehalt von 72% zum Stillstand.

Bei einer Lagertemperatur von 40°C war die Rezeptur sehr stabil. Nach einem Jahr lag der Gehalt noch innerhalb der Signifikanzgrenze und betrug 98,3%. Für die Lagerung bei 50°C ließ sich eine $t_{90\%}$ von 78 Tagen errechnen; bei 40°C war eine Berechnung aufgrund der niedrigen Zersetzungsrate nicht möglich.

Die Lagerung bei 30°C führte auch nach zwei Jahren zu keiner signifikanten Gehaltsminderung; die Werte wurden deshalb nicht in die Abbildung 15 aufgenommen.

Die Gehaltsabnahme des Natriumhydrogencarbonats erfolgte bei 50°C sehr viel rascher als bei 30° oder 40°C .

Nach einem Jahr wurde mit einem Gehalt von 228,2 mg die Haltbarkeitsgrenze fast erreicht. Bei 30° und 40°C war auch nach 2 Jahren noch keine Gehaltsminderung festzustellen (Tab. 11).

Auch der pH-Wert änderte sich lediglich bei der bei 50°C eingelagerten Probe. Nach einem Jahr fiel er von ursprünglich 8,16 auf 8,01 ab (Tab. 11).

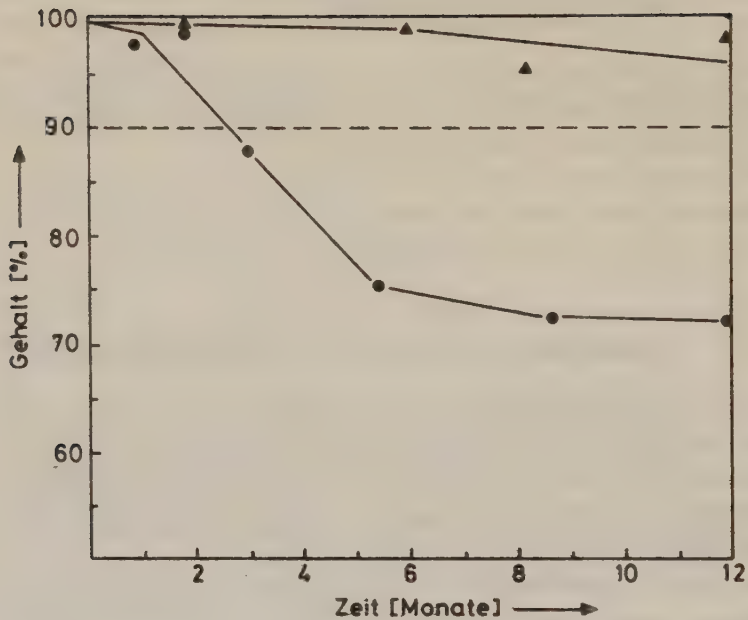


Abb. 15 Zersetzung von Glucose in Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei Separierung von Natriumhydrogencarbonat in einer Hartgelatine-Steckkapsel

—●— Lagertemperatur 50°C

—▲— Lagertemperatur 40°C

Lager- temperatur [°C]	Natriumhydrogencarbonat [mg]		pH-Wert	
	Lagerdauer [Jahre]			
	1	2	1	2
50	228,2	-	8,01	-
40	249,4	245,6	8,16	8,15
30	246,4	253,3	8,14	8,15

Tab. 11 Änderung des Gehalts an Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei Separierung von Natriumhydrogencarbonat in einer Hartgelatine-Steckkapsel

In Übereinstimmung mit der in Abbildung 15 dargestellten Zersetzungskurve für Glucose bei 50°C war bis zum 51. Tag keine Verfärbung des pulverförmigen Inhalts festzustellen, lediglich die Kapsel selbst wies eine braune Farbe auf. Im weiteren Verlauf der Lagerung quoll die Kapselwand in zunehmendem Maße auf und setzte Natriumhydrogencarbonat frei, was sich in einer zunehmenden Verfärbung des pulverförmigen Anteils aus Glucosemonohydrat, Natriumchlorid und Kaliumchlorid bemerkbar machte (Tab. 12).

Bei 40°C lief der Vorgang in abgeschwächter Form nach dem gleichen Muster ab (Tab. 13).

Bei 30°C war auch nach zweijähriger Lagerung noch keine Veränderung feststellbar.

Lagerdauer [Tage]	Organoleptischer Befund
0	Inhalt weiß und pulvrig, Kapsel farblos
25	Inhalt weiß und pulvrig, Kapselhülle leicht gequollen und braun verfärbt
51	Inhalt weiß und verklumpt, Kapselhülle gequollen und braun verfärbt
86	Inhalt um die Kapsel braun gefärbt, Kapsel verquollen und tiefbraun verfärbt
159	Inhalt völlig braun, Kapsel aufgeplatzt und tiefbraun verfärbt
257	Inhalt völlig braun, Kapsel geöffnet und schwarz verfärbt
365	Inhalt völlig braun, Kapsel nicht mehr zu erkennen

Tab. 12 Organoleptische Veränderungen von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 50°C bei Separierung von Natriumhydrogencarbonat in einer Hartgelatine-Steckkapsel

Lagerdauer [Tage]	Organoleptischer Befund
0	Inhalt weiß und pulverförmig, Kapselhülle farblos
51	Inhalt weiß und pulverförmig, Kapselhülle farblos
187	Inhalt weiß, leicht verklebt, Kapselhülle leicht gelb
249	Inhalt um die Kapsel hellgelb verfärbt, Kapselhülle braun
365	Inhalt um die Kapsel hellgelb, Kapselhülle dunkelbraun

Tab. 13 Organoleptische Veränderungen von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 40°C bei Separierung von Natriumhydrogencarbonat in einer Hartgelatine-Steckkapsel

2.2 Ergebnisse bei Verwendung von wasserfreier Glucose

Die Proben, welche mit wasserfreier Glucose hergestellt wurden, wiesen auch bei 50°C eine bemerkenswerte Stabilität auf (Tab. 14).

Nach einem Jahr war der Gehalt an Glucose lediglich um 4% gefallen. Die Konzentration an Natriumhydrogencarbonat lag noch bei etwa 99%, der pH-Wert hatte sich nicht nennenswert verändert. Bei 30° und 40°C waren dementsprechend nach einem Jahr ebenfalls noch keine Stabilitätsminderungen festzustellen (Tab. 14).

Lager- tempe- ratur [°C]	Glucose [%]			Natriumhydrogen- carbonat [mg]			pH-Wert		
	Lagerdauer [Monate]								
	6	9	12	6	9	12	6	9	12
50	99,0	96,0	96,4	253,2	249,8	247,1	8,18	8,20	8,14
40	100,3	98,9	97,2	254,5	250,8	244,3	8,21	8,19	8,15
30	101,0	-	100,4	254,4	-	254,9	8,23	-	8,21

Tab. 14 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose in klimadichter Verpackung bei Separierung von Natriumhydrogencarbonat in einer Hartgelatine-Steckkapsel

Während sich das Aussehen der Proben bei 30° und 40°C nicht veränderte, zeigten die bei 50°C eingelagerten Zubereitungen nach einem halben Jahr braune Punkte an der Kapselwand; der Inhalt war blaßgelb verfärbt. Die Verfärbung änderte sich nach einem weiteren halben Jahr nicht entscheidend.

2.3 Bewertung der Ergebnisse

Als Stabilisierungsmaßnahme ist der Zusatz von Natriumhydrogencarbonat in einer Hartgelatine-Steckkapsel auch bei Verwendung von Glucosemonohydrat geeignet. Da die Originalmenge an Oral Rehydration Salts um das Zehnfache höher liegt als die Versuchsansätze, sind in der Praxis entsprechend größere Kapseln, beziehungsweise eine entsprechend größere Anzahl von Kapseln, einzusetzen.

Für Länder der Dritten Welt besteht dabei die Möglichkeit, bereits fertig gefüllte Kapseln zu beziehen und diese nach dem Mischen der übrigen Rezepturbestandteile zuzusetzen.

Einschränkungen können für die Anwendung dieser Stabilisierungsmethode in Ländern der Dritten Welt durch die Beschaffungskosten der Kapseln sowie deren Lagerung unter geeigneten Bedingungen entstehen. Weiterhin wäre zu prüfen, ob die Hartgelatine-Steckkapseln als Fremdkörper empfunden und bei fehlender Anleitung von den Patienten vor dem Auflösen entfernt werden.

3. Separierung von Natriumhydrogencarbonat als Tablette

Durch Zusatz von Natriumhydrogencarbonat in Form einer Tablette war, ebenso wie durch die Granulation, eine Verminderung der Kontaktfläche zu erreichen.

3.1 Ergebnisse bei Verwendung von Glucosemonohydrat

Bei einer Lagertemperatur von 50°C und Verwendung von Glucosemonohydrat erfolgte die Gehaltsabnahme der Glucose relativ rasch (Abb. 16). Nach 24 Tagen war die Stabilitätsgrenze 90% erreicht.

Bei 40°C verlief die Glucosezersetzung mit wesentlich geringerer Geschwindigkeit. Eine Zersetzung von 10% wurde erst nach 428 Tagen erreicht.

Bei einer Lagertemperatur von 30°C konnte nach einem Jahr noch keine signifikante Gehaltsminderung festgestellt werden. Der ermittelte Glucosegehalt lag bei 98,2%.

Die Konzentration an Natriumhydrogencarbonat betrug bei 40°C nach einem Jahr noch 234 mg und war damit noch oberhalb der Stabilitätsgrenze 90% (225 mg).

Bei 30°C wurde noch ein Gehalt von 247 mg festgestellt, eine Zersetzung hatte somit nicht stattgefunden.

Der pH-Wert lag bei 40°C nach einem Jahr noch bei 8,11; bei 30°C wurde nach der gleichen Zeit ein pH-Wert von 8,16 gemessen.

Die ersten Farbveränderungen waren bei 40°C und 50°C an der Natriumhydrogencarbonat-Tablette selbst festzustellen; eine Verfärbung der pulverförmigen Mischung von Glucosemonohydrat, Natriumchlorid und Kaliumchlorid erfolgte im Anschluß daran (Tab. 15 und 16).

Bei 30°C konnte bei dem pulverförmigen Anteil nach einem Jahr noch keine Veränderung bemerkt werden. Die Natriumhydrogencarbonat-Tablette war nach dieser Zeit blaßgelb verfärbt.

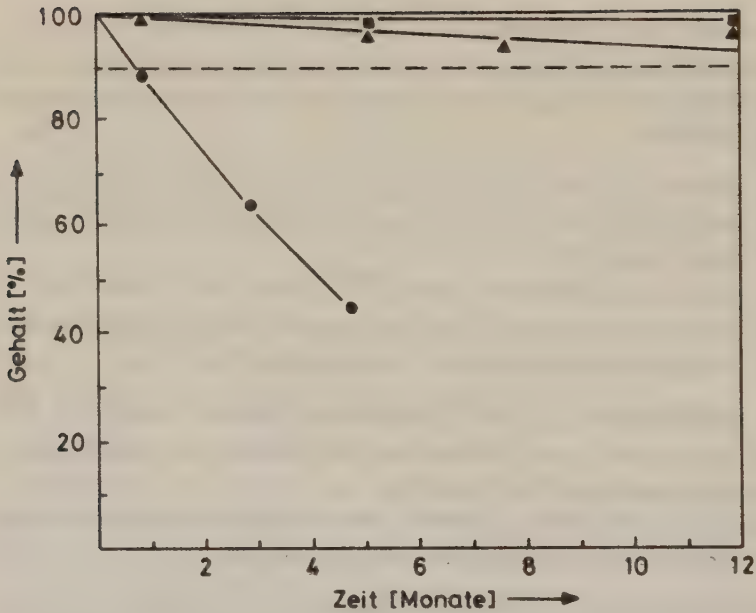


Abb. 16 Zersetzung von Glucose in Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei Separierung von Natriumhydrogencarbonat als Tablette

- Lagertemperatur 50°C
- ▲- Lagertemperatur 40°C
- Lagertemperatur 30°C

Lagerdauer [Tage]	Organoleptischer Befund
0	Pulver weiß, Tablette weiß
21	keine Veränderungen
152	Pulver blaßgelb, Tablette hellgelb verfärbt
230	Tablette dunkelorange, Pulver hellgelb verfärbt und verklumpt
365	Tablette braun, Pulver hellgelb verfärbt und verklumpt

Tab. 15 Organoleptisch feststellbare Veränderungen von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 40°C unter Separierung von Natriumhydrogencarbonat als Tablette

Lagerdauer [Tage]	Organoleptischer Befund
0	Pulver weiß, Tablette weiß
28	Inhalt in der Umgebung der Tablette dunkelbraun, Tablette selbst dunkelbraun
86	Inhalt dunkelbraun und verklumpt, Tablette dunkelbraun
142	Inhalt dunkelbraun und teigig

Tab. 16 Organoleptisch feststellbare Veränderungen von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 50°C unter Separierung von Natriumhydrogencarbonat als Tablette

3.2 Ergebnisse bei Verwendung von wasserfreier Glucose

Die Rezeptur zeigte bei 50°C eine gute Stabilität. Nach einem Jahr lag der Glucosegehalt noch bei 96,5%. Bei einer Lagertemperatur von 40°C war nach einem Jahr noch keine signifikante Gehaltsminderung zu bemerken, das gleiche gilt für die bei 30°C gelagerten Proben (Tab. 17-19).

Bei 50°C betrug der Gehalt an Natriumhydrogencarbonat nach einem Jahr noch 234 mg. Erst 6,4% der eingesetzten Menge von 250 mg waren nach dieser Zeit zersetzt.

Bei 30°C und 40°C lag der Gehalt an Natriumhydrogencarbonat zu diesem Zeitpunkt bei 245 mg. Eine Zersetzung kann aus diesen Werten nicht abgeleitet werden, da der Gehalt in den einzelnen Tabletten naturgemäß Schwankungen unterworfen ist.

Der pH-Wert der Proben änderte sich am stärksten bei 50°C. Die bei 30°C gelagerten Zubereitungen wiesen die geringste Veränderung auf (Tab. 17-19).

Organoleptisch konnten bei dieser Rezeptur ebenfalls Veränderungen festgestellt werden, die jedoch in der Intensität weit hinter denen der Proben mit Glucosemonohydrat zurückblieben.

Bei 50°C war nach drei Monaten noch keine Verfärbung festzustellen. Nach einem Jahr war die Tablette braungelb, das Pulver in der Nähe der Tablette hellgelb verfärbt.

Bei 40°C zeigte die Tablette nach einem Jahr eine dunkelorange Farbe, der restliche Inhalt war noch unverändert. Die bei 30°C gelagerten Proben zeigten nach dieser Zeit organoleptisch keine Veränderungen.

Daten	Lagerdauer [Monate]			
	3	6	9	12
Glucose [%]	98,5	96,7	94,9	96,5
Natriumhydrogencarbonat [mg]	244,4	240,3	240,0	233,9
pH-Wert	8,12	8,15	8,15	8,04

Tab. 17 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose in klimadichter Verpackung bei 50°C bei Separierung des Natriumhydrogencarbonats als Tablette

Daten	Lagerdauer [Monate]			
	3	6	9	12
Glucose [%]	99,3	98,9	99,8	98,3
Natriumhydrogencarbonat [mg]	244,7	241,7	247,8	245,7
pH-Wert	8,15	8,12	8,17	8,09

Tab. 18 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose in klimadichter Verpackung bei 40°C bei Separierung des Natriumhydrogencarbonats als Tablette

Daten	Lagerdauer [Monate]		
	6	9	12
Glucose [%]	100,0	100,5	99,2
Natriumhydrogen- carbonat [mg]	243,0	247,9	245,4
pH-Wert	8,19	8,16	8,14

Tab. 19 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose in klimadichter Verpackung bei 30°C bei Separierung des Natriumhydrogencarbonats als Tablette

3.3 Bewertung der Ergebnisse

Durch Separierung des Natriumhydrogencarbonats in Form einer Tablette läßt sich eine Stabilitätsverbesserung von Oral Rehydration Salts sowohl beim Einsatz von wasserfreier Glucose als auch bei Verwendung von Glucosemonohydrat erreichen.

Bei einer praktischen Anwendung dieser Methode in Ländern der Dritten Welt ist als mögliche Einschränkung zu beachten:

- Die Granulation des Natriumhydrogencarbonats muß wasserfrei erfolgen.
- Die Methode erfordert die Anwendung einer Tablettenmaschine.
- Der Stabilisierungserfolg ist lediglich bei Verwendung wasserfreier Glucose voll befriedigend.
- Bei bestimmten Stoffen wie Polyvinylpyrrolidon und wasserfreiem Äthanol sind Beschaffungsprobleme zu bedenken.

4. Trennung der inkompatiblen Pulverbestandteile durch Hilfsstoffe

4.1 Ergebnisse bei Verwendung von Aerosil 200

Aerosil 200 wurde den pulverförmigen Bestandteilen der Oral Rehydration Salts in einer Konzentration von 3% zugemischt.

Eine 10%ige Zersetzung der Glucose konnte bei 50°C nach 3,3 Tagen festgestellt werden.

Bei einer Lagerungstemperatur von 40°C wurde die $t_{90\%}$ nach 144 Tagen erreicht.

Bei 30°C erfolgte eine 10%ige Gehaltsabnahme nach 623 Tagen (Tab. 20).

Eine Verbesserung der Stabilität der Glucose war somit durch Aerosil 200 nicht zu erreichen.

Der Gehalt an Natriumhydrogencarbonat nahm bei 40°C innerhalb eines Jahres um knapp über zehn Prozent ab; nach zwei Jahren betrug die Gehaltsminderung 18%.

Bei einer Lagerungstemperatur von 30°C war nach einem Jahr erst eine Gehaltsabnahme um 4% festzustellen. Nach einem weiteren Jahr wurden insgesamt 5% abgebaut.

Auch hier ergab sich keine Verbesserung der Haltbarkeit im Vergleich zu Oral Rehydration Salts ohne Hilfsstoffzusatz.

Bei 30°C und 40°C stieg der pH der Proben zunächst auf Werte über 8,3 an, um anschließend abzusinken. Nach zwei Jahren war bei 40°C ein Wert von 8,11 erreicht, bei 30°C betrug der pH-Wert 8,24 (Tab. 20).

Die Verfärbung der Oral Rehydration Salts erfolgte bei 50°C sehr rasch (Abb. 17). Bereits nach 5 Wochen waren die Proben dunkelbraun gefärbt, eine weitere Farbdifferenzierung war nicht mehr möglich.

Bei 40°C erfolgte die Farbentwicklung naturgemäß langsamer. Nach 180 Tagen lag eine braungelbe Farbe vor, die auch nach einem Jahr noch zu bemerken war. Nach zwei Jahren zeigte sich eine braune Verfärbung.

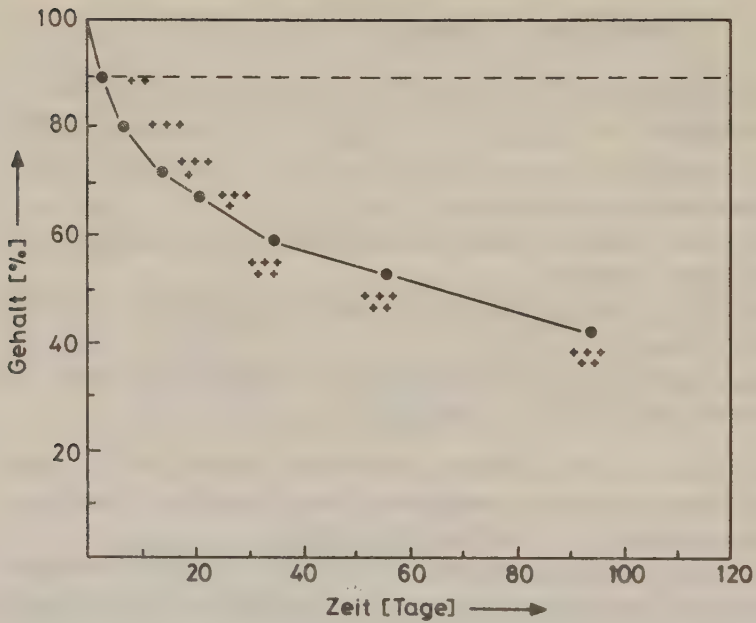


Abb. 17 Zersetzung von Glucose in Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat und Zusatz von 3% Aerosil 200 in klimadichter Verpackung bei 50°C

Die Symbole geben die Farbstufe zum jeweiligen Zeitpunkt wieder.

Organoleptischer Befund:

- ++ dunkelorange
- +++ braungelb
- +++ braun
- ++ dunkelbraun

Daten	Lagertemperatur 30°C			Lagertemperatur 40°C		
	Lagerdauer [Monate]					
	6	12	24	6	12	24
Glucose [%]	99,4	95,8	87,8	87,5	79,2	73,1
Natriumhydro- gencarbonat [mg]	250,2	240,3	237,6	226,5	223,2	205,9
pH-Wert	8,22	8,32	8,24	8,18	8,31	8,11

Tab. 20 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts in Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat und Zusatz von 3% Aerosil 200 in klimadichter Verpackung bei 30° und 40°C

Bei 30°C konnte nach 180 Tagen eine blaßgelbe Farbe festgestellt werden; nach einem Jahr erschienen die Proben hellgelb. Die zweijährige Lagerung bei 30°C führte schließlich zu einer dunkelorange Verfärbung.

4.2 Ergebnisse bei Verwendung von Aerosil 972

Hydrophobes Aerosil 972 wurde der pulverförmigen Mischung aus 2,2 Teilen Glucosemonohydrat, 0,35 Teilen Natriumchlorid, 0,15 Teilen Kaliumchlorid und 0,25 Teilen Natriumhydrogencarbonat in Konzentrationen von 1, 3 und 5% zugemischt. Die eingesetzte Menge war dabei von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der Stabilisierung (Abb. 18).

Bei Zugabe von 1% Aerosil 972 erfolgte die Zersetzung der Glucose sehr rasch. Bereits nach 5 Tagen konnte eine zehnprozentige Gehaltsminderung festgestellt werden. Ein Zusatz von 3% Aerosil 972 bewirkte bereits eine deutliche Stabili-

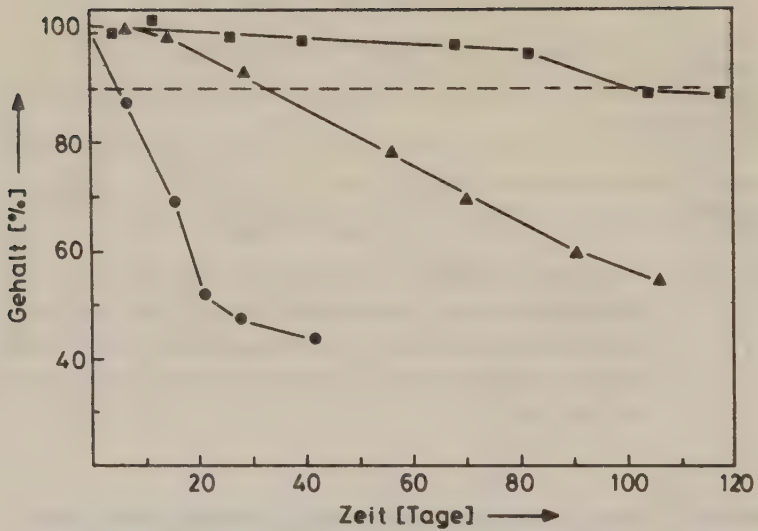


Abb. 18 Zersetzung von Glucose in Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit von der zugesetzten Menge Aerosil 972

—●— 1% —▲— 3% —■— 5%

sierung. In den ersten zwei Wochen war keine Gehaltsabnahme feststellbar. Nach dieser Zeit nahm der Glucosegehalt bis zum dritten Monat linear ab. Anschließend verflachte die Zersetzungskurve wieder. Die $t_{90\%}$ betrug für diese Rezeptur 33,2 Tage.

Die beste Stabilität ergab sich durch den Zusatz von 5% Aerosil 972. Die Gehaltsabnahme verlief bis zum 82. Tage der Lagerung mit mäßiger Geschwindigkeit. Erst nach dieser Zeit nahm die Zersetzungsgeschwindigkeit zu. Nach einem Jahr waren noch 63,8% der Glucose unzersetzt. Die $t_{90\%}$ dieser Rezeptur betrug 100 Tage und war damit deutlich länger als bei Verwendung von geringeren Anteilen an Aerosil 972.

Bei 40°C zeigte die Rezeptur mit 5% Aerosil 972 ebenfalls eine bessere Stabilität als die Ansätze mit 1 und 3% Aerosil 972 (Tab. 21).

Eine einjährige Lagerung bei 30°C führte bei keinem Rezepturansatz zu Gehaltseinbußen an Glucose.

Ähnlich den Ergebnissen für Glucose zeigten auch die Resultate der Bestimmung von Natriumhydrogencarbonat bei 50°C eine deutliche Verbesserung der Stabilität durch 5% Aerosil 972 (Abb. 19).

Daten	1% Aerosil 972		3% Aerosil 972		5% Aerosil 972	
	30°C	40°C	30°C	40°C	30°C	40°C
Glucose [%]	99,2	88,2	99,3	93,7	102,3	97,7
Natriumhydrogencarbonat [mg]	249,1	232,6	252,1	239,1	251,3	242,7

Tab. 21 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat in Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat nach einem Jahr Lagerung bei 30°C und 40°C in klimadichter Verpackung bei Zusatz unterschiedlicher Mengen an Aerosil 972

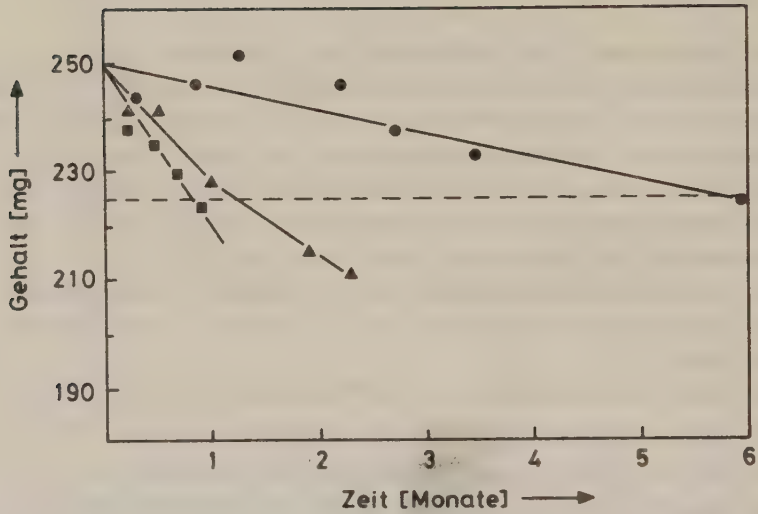


Abb. 19 Zersetzung von Natriumhydrogencarbonat in Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit vom Gehalt an Aerosil 972

-■- 1% -▲- 3% -●- 5%

Die Stabilitätsgrenze wurde erst nach 180 Tagen erreicht. Ein Zusatz von 3% Aerosil 972 bewirkte eine vergleichsweise schlechtere Stabilisierung. Nach 40 Tagen waren 10% des Natriumhydrogencarbonats zersetzt.

Den geringsten Effekt hatte die Zumischung von 1% Aerosil 972. Die Stabilitätsgrenze lag bei 26 Tagen.

Die Lagerung bei 40°C ergab die gleiche Abstufung der Stabilität. Nach einem Jahr Lagerung waren bei Zugabe von 5% Aerosil 972 erst 7,3 mg (2,9%) Natriumhydrogencarbonat zersetzt.

Ein Anteil von 1% Aerosil 972 am Pulver führte im gleichen Zeitraum zu einer Gehaltsminderung um 17,4 mg (7%).

Bei 30°C ergaben sich bei allen drei Rezepturen keine Gehaltsänderungen (Tab. 21).

Die Verfärbung der Proben bei 50°C erreichte bei Verwendung von 5% Aerosil 972 die geringste Intensität. Der Zusatz von 1% Aerosil 972 bewirkte eine schnellere Veränderung (Abb. 20). Die gleiche Abstufung war auch bei einer Lagertemperatur von 40°C festzustellen.

Nach einem Jahr Lagerung bei 30°C zeigte keine Probe eine Verfärbung.

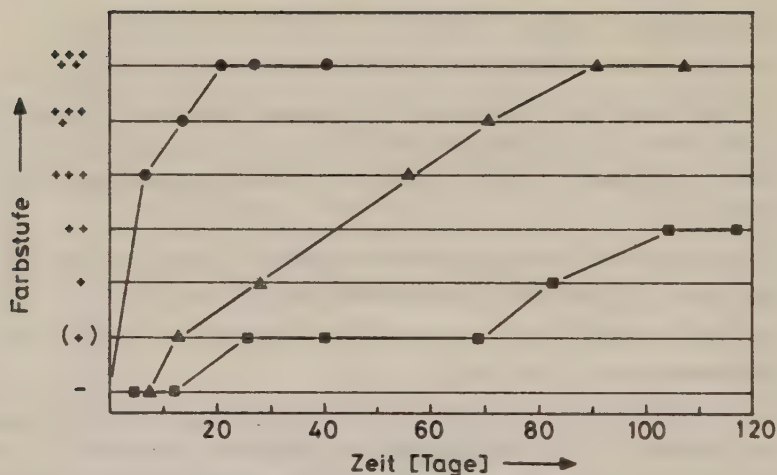


Abb. 20 Verfärbung von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit von der Menge an Aerosil 972

●- 1% ▲- 3% ■- 5%

Organoleptischer Befund:

- keine Verfärbung, weiß
- (+) gelbweiß bis blaßgelb
- + hellgelb bis pastellgelb
- ++ dunkelorange
- +++ braungelb
- +++₊ braun
- ++++₊ dunkelbraun

4.3 Ergebnisse bei Verwendung von Kartoffelstärke

Ein Zusatz von 30% Kartoffelstärke zu Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat erbrachte keine deutliche Stabilitätsverbesserung (Abb. 21).

Bei 50°C erfolgte die Gehaltsabnahme der Glucose relativ rasch. Nach 9,5 Tagen waren bereits zehn Prozent zersetzt.

Bei einer Lagertemperatur von 40°C war nach einem halben Jahr noch keine signifikante Gehaltsabnahme zu bemerken. Der Glucosegehalt betrug noch 98,7%. Nach neun Monaten sank der Gehalt jedoch auf 85% und erreichte nach einem Jahr 79,6%.

Die Haltbarkeit $t_{90\%}$ betrug für diese Temperatur 237 Tage.

Bei 30°C war nach einem Jahr noch keine Gehaltsminderung nachzuweisen.

Der Gehalt an Natriumhydrogencarbonat erreichte bei 50°C die Stabilitätsgrenze 90% nach 18,9 Tagen.

Bei 40°C wurde die Haltbarkeitsgrenze nach 345 Tagen überschritten. Eine Stabilitätsverbesserung des Natriumhydrogencarbonats durch Zusatz von 30% Kartoffelstärke war damit im Vergleich zu Oral Rehydration Salts ohne Hilfsstoffzugabe nicht möglich ($t_{90\%}$: 21 Tage bzw. 427 Tage).

Eine Lagerung bei 30°C ergab nach einem Jahr noch keine Gehaltsminderung für Natriumhydrogencarbonat (Tab. 22).

Während bei 30°C innerhalb eines Jahres keine pH-Änderung zu verzeichnen war, zeigte der Verlauf des pH-Werts bei 40°C eine kontinuierliche Abnahme (Tab. 22).

Die Verfärbung der Proben bei 50°C erfolgte sehr rasch. Bereits nach 35 Tagen war die Rezeptur dunkelbraun.

Bei 40°C verlief die Verfärbung parallel zur Abnahme des Glucosegehalts und setzte erst ab dem 6. Monat der Lagerung ein.

Bei 30°C war keine Veränderung festzustellen.

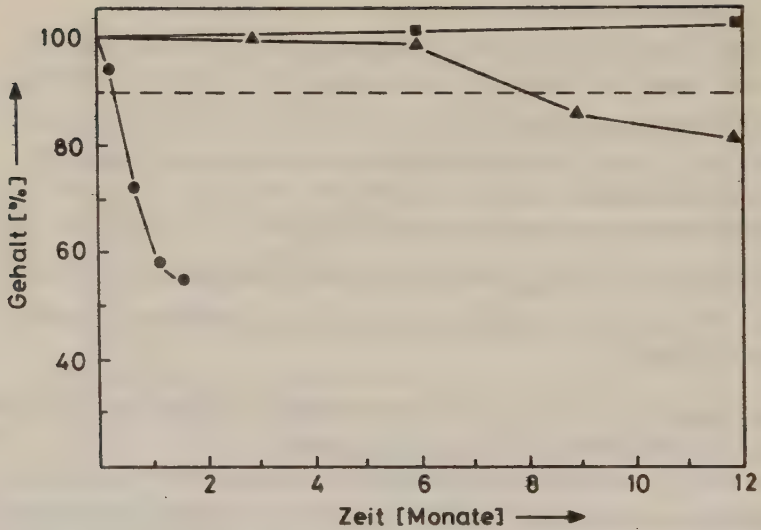


Abb. 21 Zersetzung von Glucose in Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei Zusatz von 30% Kartoffelstärke

- Lagertemperatur 50°C
- ▲- Lagertemperatur 40°C
- Lagertemperatur 30°C

Daten	30°C		40°C			
	Lagerdauer [Monate]					
	6	12	3	6	9	12
Glucose [%]	100,7	101,3	99,8	98,7	85,0	79,6
Natriumhydrogencarbonat [mg]	252,1	255,2	250,6	251,5	239,9	223,3
pH-Wert	8,15	8,18	8,22	8,14	8,08	8,04
Farbstufe	-	-	-	-	+++	+++

Tab. 22 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts und der Farbstufe von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 30°C und 40°C bei Zusatz von 30% Kartoffelstärke

Organoleptischer Befund:

- weiß, unverändertes Aussehen

+++ braungelb

4.4 Bewertung der Ergebnisse

Eine Stabilisierung durch Zumischen von Hilfsstoffen, welche inkompatible Pulverbestandteile trennen, ist von der Eignung solcher Hilfsstoffe im Einzelfall abhängig.

Bei Verwendung von 3% Aerosil 200 zeigt sich bemerkenswerter Weise anstelle einer erwarteten Verbesserung der Stabilität eine Verringerung der Haltbarkeit.

Davon wesentlich abweichende Resultate ergeben sich beim Einsatz des hydrophoben Aerosil 972. In Abhängigkeit von der zugesetzten Menge des Hilfsstoffs kann eine deutliche Verbesserung der Stabilität erreicht werden.

Durch die Verwendung von 5% Aerosil 972 ist die Haltbarkeit der Glucose bei 50°C um das 23-fache verlängert.

Auch die Stabilität des Natriumhydrogencarbonats wird mit einer Haltbarkeit von 180 Tagen bei dieser Temperatur deutlich verbessert.

Bei 30°C und 40°C ist nach einem Jahr Lagerung noch keine Veränderung der Proben erfolgt.

Der Stabilisierungseffekt läßt sich mit der Ausbildung eines monopartikulären Filmes durch die 12 - 20 nm kleinen Primärteilchen des hydrophoben Aerosil 972 um die Rezepturbestandteile erklären (62-64).

Für diese Hypothese lassen sich elektronenmikroskopische Befunde heranziehen. Danach verhält sich Aerosil 972 anders als Aerosil 200.

Während Aerosil 200 nach dem Mischen mit unterschiedlichen Arzneistoffen keinen zusammenhängenden Film auf der Feststoffoberfläche ausbilden kann (65), zeigen Untersuchungen von KLEIN (66) am Beispiel von Mischungen aus Aerosil 972 und Natriumhydrogencarbonat, daß das hydrophobe Aerosil sich gleichmäßig über die Feststoffoberfläche verteilt und deshalb die inkompatiblen Bestandteile an der direkten Berührung hindert. Aufgrund seines hydrophoben Charakters kann

Aerosil 972 weiterhin die Ausbildung von zusammenhängenden Wasserfilmen auf der Feststoffoberfläche verhindern und dadurch die Zersetzungsgeschwindigkeit reduzieren.

Die bemerkenswert gute Stabilisierung durch 5% Aerosil 972 kann zugleich mit einer technologisch wenig aufwendigen Maßnahme durchgeführt werden.

Ein weiterer Vorteil des Zusatzes von Aerosil 972 besteht in der verbesserten Fließfähigkeit des Pulvers, welche eine leichtere Abfüllung ermöglicht.

Zudem ist durch den Hilfsstoff eine homogene Mischung in kürzerer Zeit zu erreichen.

Als nachteilig ist zu bewerten, daß sich die Oral Rehydration Salts aufgrund des hydrophoben Hilfsstoffs nicht vollständig in Wasser auflösen, da Aerosil 972 an der Flüssigkeitsoberfläche zurückbleibt. Um eine klare Lösung zu erhalten, ist eine Filtration durch ein Leinentuch notwendig.

Die Beschaffung des Hilfsstoffs sowie seine Kosten können für Länder der Dritten Welt unter Umständen schwierig sein.

Durch Verwendung von 30% Kartoffelstärke ist eine Stabilitätsverbesserung der Glucose möglich, welche der durch Granulation bei Korngrößen von 0,8 bis 2,0 mm entspricht.

Da Stärke verschiedener Herkunft auch in den Ländern der Dritten Welt beschaffbar ist, muß ihre Einsatzmöglichkeit trotz der erforderlichen hohen Konzentration positiv vermerkt werden.

5. Stabilisierung durch Überzüge

5.1 Ergebnisse bei Verwendung von Celluloseacetat-phthalat, Hydroxypropylcellulose und Schellack

Zur Stabilisierung von Oral Rehydration Salts durch Filmbildner sollte eine möglichst einfache Überzugsmethode ohne apparativen Aufwand gewählt werden.

Die dafür einzusetzenden Hilfsstoffe wurden nach folgenden Kriterien ausgesucht:

- Unbedenklichkeit bei oraler Gabe in den verwendeten Mengen.
- Löslichkeit in einem organischen Lösungsmittel, möglichst in Äthanol oder Isopropanol, um eine wasserfreie Arbeitsweise zu ermöglichen.
- Löslichkeit in Wasser bei pH 8,0 - 8,3.
- Möglichst geringe Wasserdampfdurchlässigkeit des Films.

Für die Versuche wurden Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylcellulose und Schellack als Überzugsmaterialien eingesetzt.

Schellack und Celluloseacetatphthalat sind als magensaft-resistente Überzüge im alkalischen Milieu löslich, welches sich durch das in Oral Rehydration Salts enthaltene Natriumhydrogencarbonat einstellt. Hydroxypropylcellulose ist in Wasser bei Temperaturen unter 40°C löslich.

Die Überzugsmaterialien wurden in wasserfreien organischen Lösungsmitteln gelöst und über das Granulat aus Glucosemonohydrat gegossen (Korngröße 0,8 - 2,0 mm). Nach dem Durchmischen wurde das befeuchtete Granulat flächig ausgebreitet und an der Luft getrocknet.

Die übrigen Rezepturbestandteile wurden als Granulat (Korngröße 0,8 - 2,0 mm) direkt zugesetzt.

Bei einer Lagertemperatur von 50°C verlief die Zersetzung der Glucose in Abhängigkeit vom verwendeten Überzugsmaterial

mit unterschiedlicher Geschwindigkeit (Abb. 22).

Die beste Stabilität besaß das mit Celluloseacetatphthalat imprägnierte Granulat mit einer Haltbarkeit von 21 Tagen. Die unter Verwendung von Hydroxypropylcellulose hergestellte Rezeptur wies in 16 Tagen eine 10%ige Gehaltsabnahme auf. Das schlechteste Ergebnis wurde mit Schellack erzielt. Die Zubereitung verlor 10% Glucose in 12 Tagen.

Bei 40°C konnte die gleiche Reihenfolge der Stabilisierung festgestellt werden (Abb. 23).

Die beste Haltbarkeit ergab sich mit Celluloseacetatphthalat. Unter Annahme eines linearen Zersetzungsverlaufs konnte eine Haltbarkeit von 600 Tagen errechnet werden. Die mit Hydroxypropylcellulose oder Schellack überzogenen Granulate erreichten eine 10%ige Gehaltsabnahme nach 207 bzw. 304 Tagen.

Bei einer Lagertemperatur von 30°C war nach einem Jahr bei keiner der Rezepturen ein signifikanter Gehaltsverlust zu verzeichnen (Tab. 23).

Die Zersetzung des Natriumhydrogencarbonats verlief bei 50°C für die Granulate mit Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylcellulose mit etwa der gleichen Geschwindigkeit (Abb. 24).

Die Stabilitätsgrenze lag bei 42 Tagen für Celluloseacetatphthalat und bei 36 Tagen für Hydroxypropylcellulose. Schellackimprägnierte Granulate von Oral Rehydration Salts wiesen mit einer Haltbarkeit von 31 Tagen eine schlechtere Stabilität auf.

Bei 40°C konnte die gleiche Reihenfolge festgestellt werden. Allerdings entsprachen sich hier die mit Schellack und Hydroxypropylcellulose überzogenen Granulate ungefähr in der Gehaltsminderung. Die mit Celluloseacetatphthalat hergestellte Rezeptur besaß nach einem Jahr mit einem Gehalt von 238,6 mg (95,4%) Natriumhydrogencarbonat die deutlich beste Haltbarkeit (Abb. 25).

Bei 30°C ergaben sich keine maßgeblichen Gehaltsänderungen an Natriumhydrogencarbonat (Tab. 24).

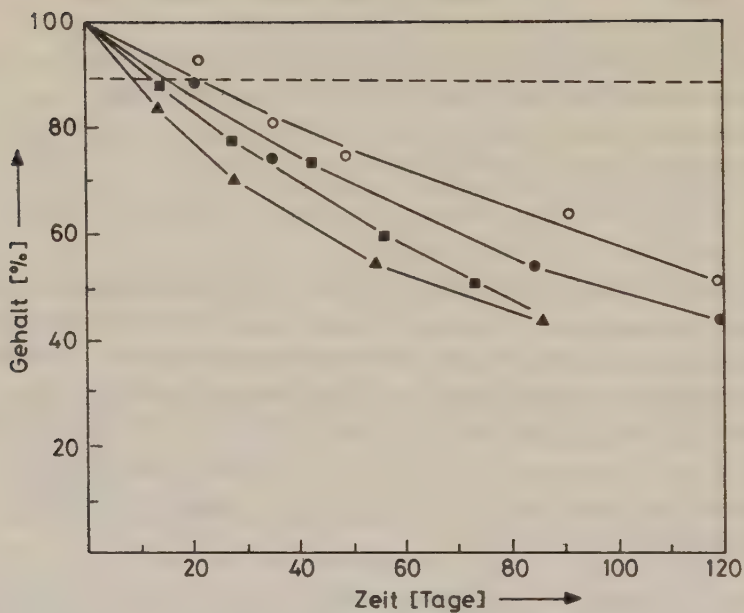


Abb. 22 Zersetzung von Glucose in granulierten Oral Rehydration Salts (Korngröße 0,8 - 2,0 mm) mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit vom Überzugsmaterial

- o- Celluloseacetatphthalat
- Hydroxypropylcellulose
- Schellack
- ▲- kein Überzug

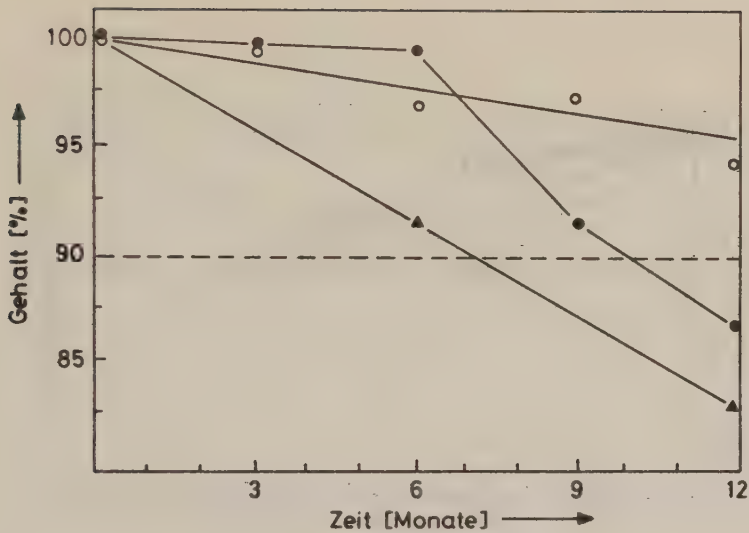


Abb. 23 Zersetzung von Glucose in granulierten Oral Rehydration Salts (Korngröße 0,8 - 2,00 mm) mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 40°C in Abhängigkeit vom Überzugsmaterial

- Celluloseacetatphthalat
- Hydroxypropylcellulose
- ▲- Schellack

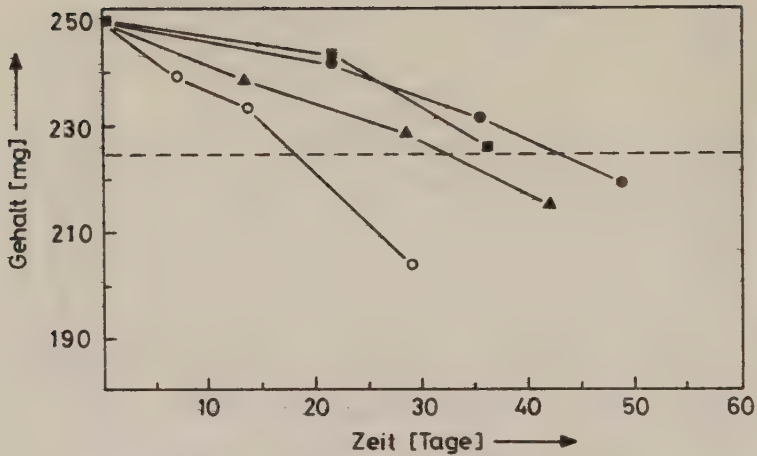


Abb. 24 Zersetzung von Natriumhydrogencarbonat in granulierten Oral Rehydration Salts (Korngröße 0,8 - 2,00 mm) mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit vom Überzugsmaterial

- Celluloseacetatphthalat
- Hydroxypropylcellulose
- ▲- Schellack
- kein Überzug

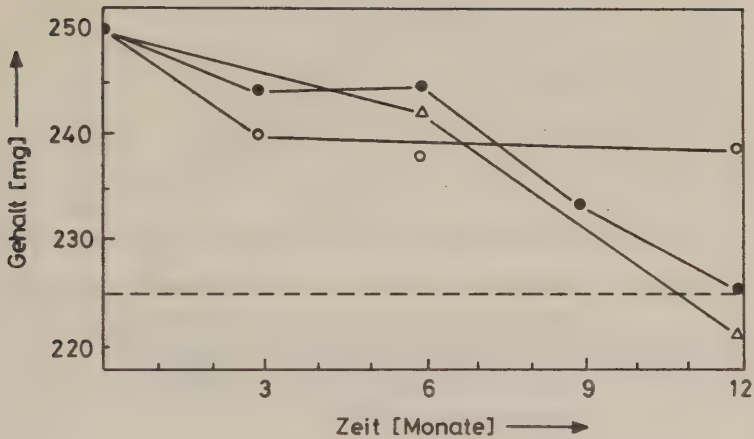


Abb. 25 Zersetzung von Natriumhydrogencarbonat in granulierten Oral Rehydration Salts (Korngröße 0,8 - 2,00 mm) mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 40°C in Abhängigkeit vom Überzugsmaterial

- o- Celluloseacetatphthalat
- Hydroxypropylcellulose
- Δ- Schellack

Überzugs- material	Glucose [%]			
	Lagerdauer [Monate]			
	3	6	9	12
Cellulose- acetatphthalat	99,8	96,8	98,6	98,8
Hydroxypropyl- cellulose	101,1	99,8	98,7	99,4
Schellack	-	101,2	-	98,4

Tab. 23 Änderung des Gehalts an Glucose in granulierten Oral Rehydration Salts (Korngröße 0,8-2,0 mm) mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 30°C in Abhängigkeit vom Überzugsmaterial

Überzugs- material	Natriumhydrogencarbonat [mg]			
	Lagerdauer [Monate]			
	3	6	9	12
Cellulose- acetatphthalat	248,6	242,0	242,7	249,2
Hydroxypropyl- cellulose	249,4	248,4	246,4	244,0
Schellack	-	245,84	-	249,8

Tab. 24 Änderung des Gehalts an Natriumhydrogencarbonat in granulierten Oral Rehydration Salts (Korngröße 0,8 - 2,00 mm) mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 30°C in Abhängigkeit vom Überzugsmaterial

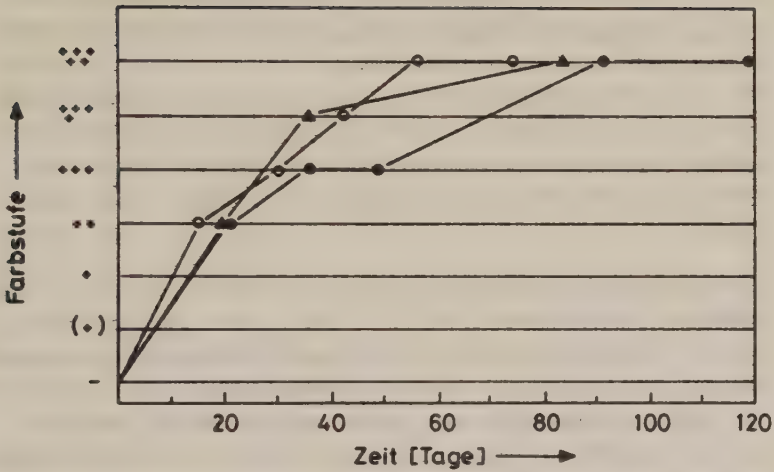


Abb. 26 Verfärbung von granulierten Oral Rehydration Salts (Korngröße 0,8 - 2,00 mm) mit Glucosemonohydrat in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit vom Überzugsmaterial

- Celluloseacetatphthalat
- ▲- Hydroxypropylcellulose
- Schellack

organoleptischer Befund:

- keine Verfärbung, weiß
- (+) gelbweiß, blaßgelb
- + hellgelb, pastellgelb
- ++ dunkelorange
- +++ braungelb
- ++++ braun
- +++++ dunkelbraun

Die Messung der pH-Werte ergab bei Celluloseacetatphthalat-Überzügen für alle Temperaturen bemerkenswert niedrige Werte. Dies war durch die Instabilität des Überzugsmaterials bedingt, wobei die Proben bei 40° und 50°C einen deutlichen Geruch von Essigsäure aufwiesen.

Die mit Hydroxypropylcellulose und Schellack imprägnierten Granulate zeigten den normalen pH-Verlauf mit kurzzeitigem Anstieg und darauffolgendem Abfall des pH-Werts. Der pH-Abfall war bei höheren Lagertemperaturen deutlicher ausgeprägt.

Die eintretende Verfärbung verlief bei 50°C für alle Proben ziemlich gleichförmig (Abb. 26). Bei einer Lagertemperatur von 40°C wiesen die mit Celluloseacetatphthalat überzogenen Proben nach einem Jahr eine hellgelbe Farbe auf, während die mit Hydroxypropylcellulose imprägnierten Proben bereits braungelb verfärbt waren. Am deutlichsten war die Verfärbung bei Verwendung von Schellack zu beobachten. Nach einem Jahr waren die Proben braun verfärbt.

Bei einer Lagertemperatur von 30°C zeigte sich bei keiner der Rezepturen eine Veränderung.

5.2 Bewertung der Ergebnisse

Durch eine Isolierung des Glucosegranulats mit Hilfe von Überzügen ist eine begrenzte Stabilisierung der Oral Rehydration Salts möglich.

Der Stabilisierungseffekt ist jedoch, gemessen am Herstellungsaufwand, nicht voll befriedigend.

Neben den benötigten wasserfreien organischen Lösungsmitteln ist zusätzlich mit Problemen bei der Beschaffung von Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylcellulose zu rechnen. Schellack kann in Ländern wie Indien, wo es erzeugt wird, leichter verfügbar sein, weist jedoch den geringsten Stabilisierungseffekt auf.

Verbesserungen der Stabilität sind durch dickere Überzüge denkbar, die jedoch die Auflösungsgeschwindigkeit herabsetzen.

Bei Celluloseacetatphthalat als Überzugsmaterial zeigt ferner ein Geruch von Essigsäure Stabilitätsprobleme des Hilfsstoffs auf.

III. Einfluß des Klimas in Ländern der Dritten Welt auf die Zersetzung von Oral Rehydration Salts

Wie gezeigt werden konnte, spielt der Wassergehalt von Oral Rehydration Salts für die Stabilität eine entscheidende Rolle. Da die Mehrzahl der Länder, in denen noch Cholera gefahr besteht, ein warmes, feuchtes Klima besitzen, muß dort mit der Wasseraufnahme durch die Bestandteile der Oral Rehydration Salts gerechnet werden.

Eine Zusammenstellung von Klimawerten einiger durch Cholera gefährdeter Länder zeigt (Tab. 25), daß die üblichen Lagerbedingungen der Klimazone IV ($31^{\circ}\text{C}/70\%$ rel. F.) dort kurzzeitig beträchtlich überschritten werden.

Während die maximalen Tagestemperaturen im Jahresdurchschnitt gut mit den Lagerungsbedingungen der Klimazone IV in Einklang zu bringen sind, werden in einigen Ländern Temperaturmaxima registriert, die teilweise beträchtlich über 30°C liegen. So erreichen von den 14 der Klimazone IV zuzurechnenden Ländern 4 Maximaltemperaturen von über 40°C . Bei 2 weiteren liegen die Temperaturen bei 40°C . Berücksichtigt man ferner, daß bei ungünstigen Lagerbedingungen, beispielsweise in der prallen Sonne, noch wesentlich höhere Temperaturen zu erwarten sind, so muß unter diesen Bedingungen mit einer schnellen Zersetzung der Oral Rehydration Salts gerechnet werden.

Auch die Feuchtebelastung kann kurzzeitig weit über den Bedingungen der Klimazone IV liegen und bei Überschreitung gewisser Grenzwerte eine rasche Aufnahme von Wasser zur Folge haben. Besonders deutlich wird dies bei den Ländern Kamerun, Ghana und Liberia, in denen mittlere Monatstemperaturen von 30°C bei relativen Feuchten von über 90% möglich sind. Während diese Spitzenwerte bei sachgerechter Verpackung tolerierbar sein können, treten ungünstigere Verhältnisse ein, wenn unter solchen Bedingungen Oral Rehydration Salts hergestellt und abgepackt werden müssen, da sich dann die Luftfeuchtigkeit ungehindert auf die Zubereitung auswirken kann.

Land	Stadt	max. Tages- temp. (Jah- resmittel) [°C]	höchste Monats- tem. (Jah- resmittel) [°C]	Jahres- mittel [% rel.F.]	max. r.F./ mittlere Monatstemp. [°C]
Burundi	Bugumbura	29	32	72	82 / 28
Kamerun	Douala	30	36	98	98 / 32
Ghana	Accra	30	38	96	97 / 31
Liberia	Monrovia	31	36	92	91 / 32
Mocambique	Lourenco Marques	28	45	80	81 / 30
Nigeria	Lagos	-	32	>90	- / -
Republik Südafrika	Durban	25	42	79	82 / 28
Tansania	Dar-Es-Salaam	30	35	-	- / -
Uganda	Entebbe	26	32	-	- / -
Sambia	Mongu	29	39	57	80 / 28
Indien	Bombay	31	41	77	85 / 30
Indonesien	Djakarta	27	28	76	85 / 26
Malaysia	Singapore	31	-	84	- / -
Philippi- nen	Manila	27	39	78	85 / 27
Sri Lanka	Colombo	30	36	82	83 / 25
Thailand	Phitsanulok	28	42	76	85 / 28

Tab. 25 Klimadaten choleragegefährdeter Länder (67), erstellt anhand von Angaben aus dem "World Survey of Climatology" (68,69)

In diesem Zusammenhang wurde die Wasseraufnahme unterschiedlicher Rezepturen der Oral Rehydration Salts in Abhängigkeit von den Klimabedingungen sowie der Einfluß des adsorbierten Wassers auf die Zersetzungsgeschwindigkeit von Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung untersucht.

1. Wasseraufnahme verschiedener Rezepturen bei Lagerung in unterschiedlichen relativen Feuchten

Zur Klärung der vorliegenden Problemstellung wurden einige Rezepturen bei Raumtemperatur in Hygrostaten mit 28, 55, 66, 78 und 86% relativer Feuchte gelagert und die Wasseraufnahme gravimetrisch ermittelt.

1.1 Einfluß des Kristallwassergehalts von Oral Rehydration Salts auf die Sorption von Wasser

Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose und Zubereitungen mit Glucosemonohydrat unterschieden sich deutlich im Sorptionsverhalten (Abb. 27).

Wasserfreie Glucose nahm beschleunigt Wasser auf und erreichte bei 86% relativer Feuchte bereits nach einer Woche eine Gewichtszunahme um 18%. Nach dieser Zeit hatten Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat erst 11,6% an Gewicht zugenommen.

Bei 78% war dieser Unterschied noch deutlicher. Hier nahm die Zubereitung mit wasserfreier Glucose nach 56 Tagen 34% Wasser auf, während die Probe mit Glucosemonohydrat erst eine Gewichtszunahme um 5,8% zeigte.

Bei 55 und 66% relativer Feuchte waren keine Veränderungen zu registrieren.

Eine relative Feuchte von 28% führte bei der Rezeptur mit Glucosemonohydrat nach 56 Tagen zu einer Gewichtsverminderung um 1,9%.

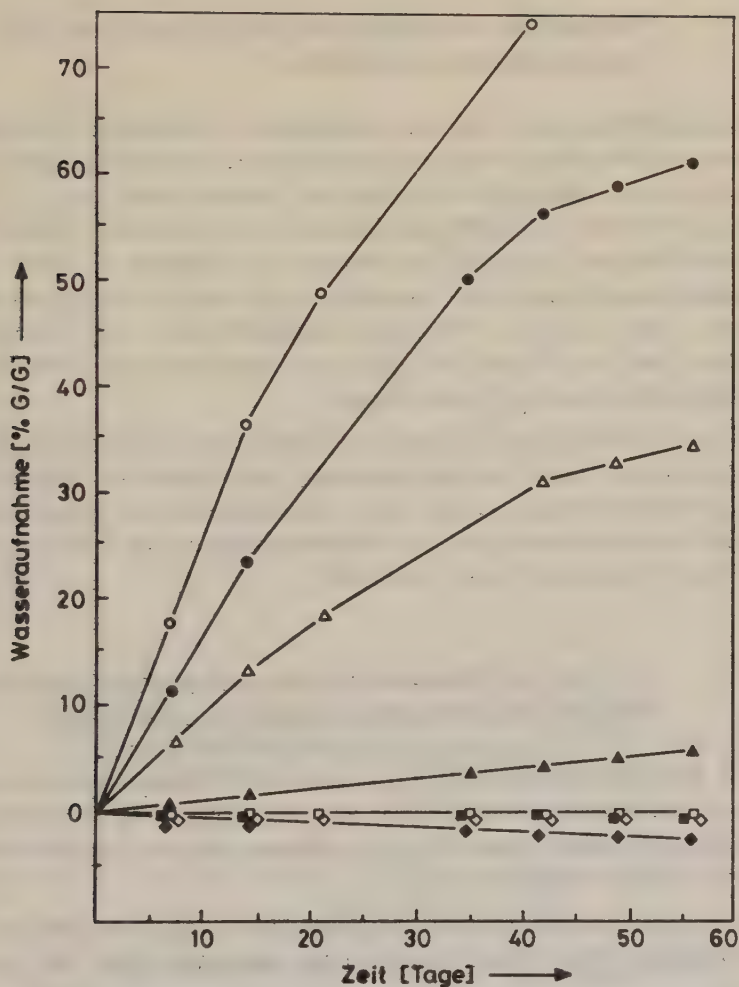


Abb. 27 Wasseraufnahme von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier und kristallwasserhaltiger Glucose bei 20°C und unterschiedlichen relativen Feuchten

- wasserfreie Glucose, 86% rel. F.
- △- wasserfreie Glucose, 78% rel. F.
- ◻- wasserfreie Glucose, 66% rel. F.
- ◇- wasserfreie Glucose, 28% rel. F.
- Glucosemonohydrat, 86% rel. F.
- ▲- Glucosemonohydrat, 78% rel. F.
- Glucosemonohydrat, 66% rel. F.
- ◆- Glucosemonohydrat, 28% rel. F.

1.2 Einfluß der Oberfläche von Oral Rehydration Salts auf die Sorption von Wasser

Die Geschwindigkeit der Wasseraufnahme verminderte sich mit reduzierter Oberfläche (Abb. 28 und 29). Am deutlichsten machte sich dies bei 78% relativer Feuchte bemerkbar. Hier nahm die pulverförmige Rezeptur mit Glucosemonohydrat innerhalb von 56 Tagen 5,8% Wasser auf, während bei den granulierten Rezepturen Zunahmen um 0,13% für die Korngröße 0,8 - 2,0 mm und 0,11% für die Korngröße 2,0 - 3,15 mm vorlagen. Bei 28, 55 und 66% relativer Feuchte waren keine Gewichtsänderungen zu verzeichnen.

Die mit wasserfreier Glucose hergestellten granulierten Oral Rehydration Salts zeigten insgesamt eine stärkere Tendenz zur Wasseraufnahme, wobei durch Verminderung der Oberfläche eine deutlich herabgesetzte Geschwindigkeit der Wasseraufnahme zu erreichen war (Abb. 29).

1.3 Einfluß des Überzugsmaterials von granulierten Oral Rehydration Salts auf die Sorption von Wasser

Bei Einsatz von Überzügen trat bei Celluloseacetatphthalat die schnellste Wasseraufnahme ein. Mit Schellack überzogene Granulate wiesen ebenfalls eine höhere Gewichtszunahme auf als nichtüberzogene Granulate.

Hydroxypropylcellulose zeigte gegenüber den unbehandelten Granulaten keine Beschleunigung der Sorption (Abb. 30).

Während bei 86% relativer Feuchte alle Proben Wasser aufnahmen, war bei 78% relativer Feuchte nur noch im Fall von Celluloseacetatphthalat eine Gewichtszunahme zu registrieren.

Bei 28, 55 und 66% relativer Feuchte konnte keine Veränderung beobachtet werden.

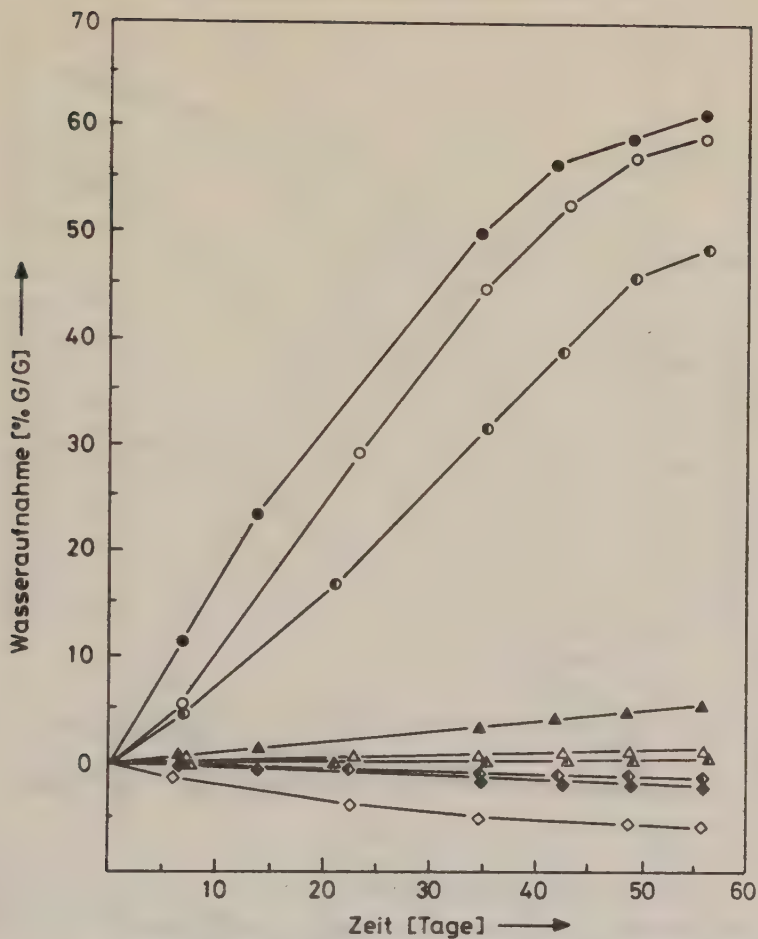


Abb. 28 Wasseraufnahme von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat bei 20°C und unterschiedlichen relativen Feuchten in Abhängigkeit von der Korngröße

- Glucosemonohydrat, pulvrig , 86% rel. F.
- ▲- Glucosemonohydrat, pulvrig , 78% rel. F.
- ◆- Glucosemonohydrat, pulvrig , 28% rel. F.
- Glucosemonohydrat, 0,8-2,00mm, 86% rel. F.
- △- Glucosemonohydrat, 0,8-2,00mm, 78% rel. F.
- ◇- Glucosemonohydrat, 0,8-2,00mm, 28% rel. F.
- Glucosemonohydrat, 2,0-3,15mm, 86% rel. F.
- ▲- Glucosemonohydrat, 2,0-3,15mm, 78% rel. F.
- ◆- Glucosemonohydrat, 2,0-3,15mm, 28% rel. F.

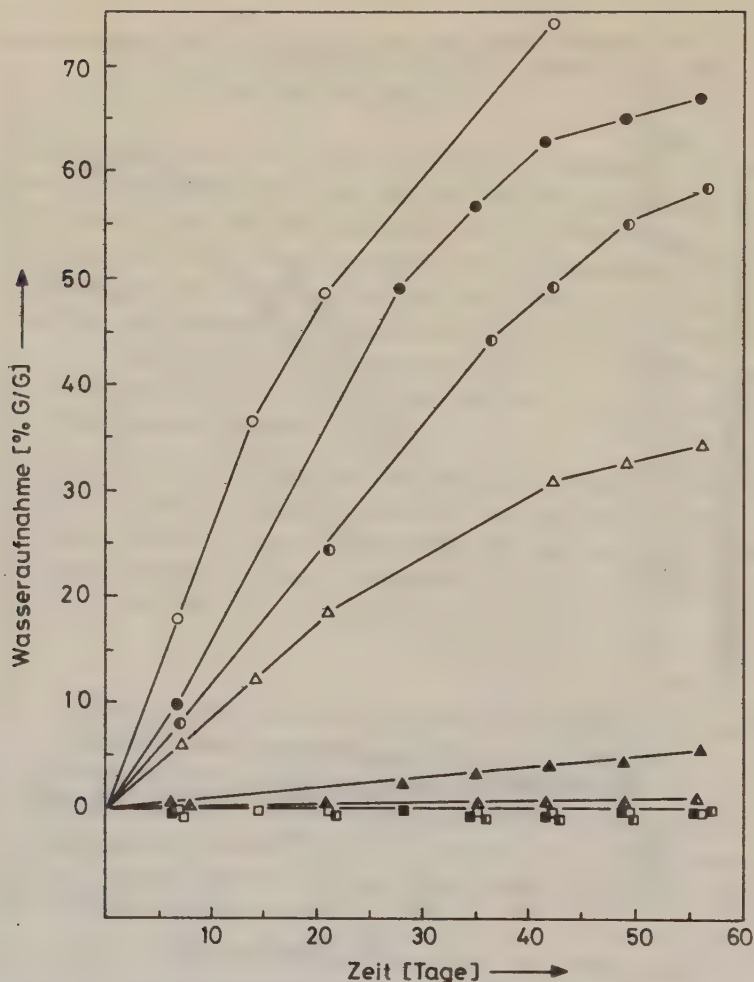


Abb. 29 Wasseraufnahme von Oral Rehydrations Salts mit wasserfreier Glucose bei 20°C und unterschiedlichen relativen Feuchten in Abhängigkeit von der Korngröße

- wasserfreie Glucose, pulvrig , 86% rel. F.
- ▲- wasserfreie Glucose, pulvrig , 78% rel. F.
- wasserfreie Glucose, pulvrig , 66% rel. F.
- wasserfreie Glucose, 0,8-2,00mm, 86% rel. F.
- ▲- wasserfreie Glucose, 0,8-2,00mm, 78% rel. F.
- wasserfreie Glucose, 0,8-2,00mm, 66% rel. F.
- wasserfreie Glucose, 2,0-3,15mm, 86% rel. F.
- ▲- wasserfreie Glucose, 2,0-3,15mm, 78% rel. F.
- wasserfreie Glucose, 2,0-3,15mm, 66% rel. F.

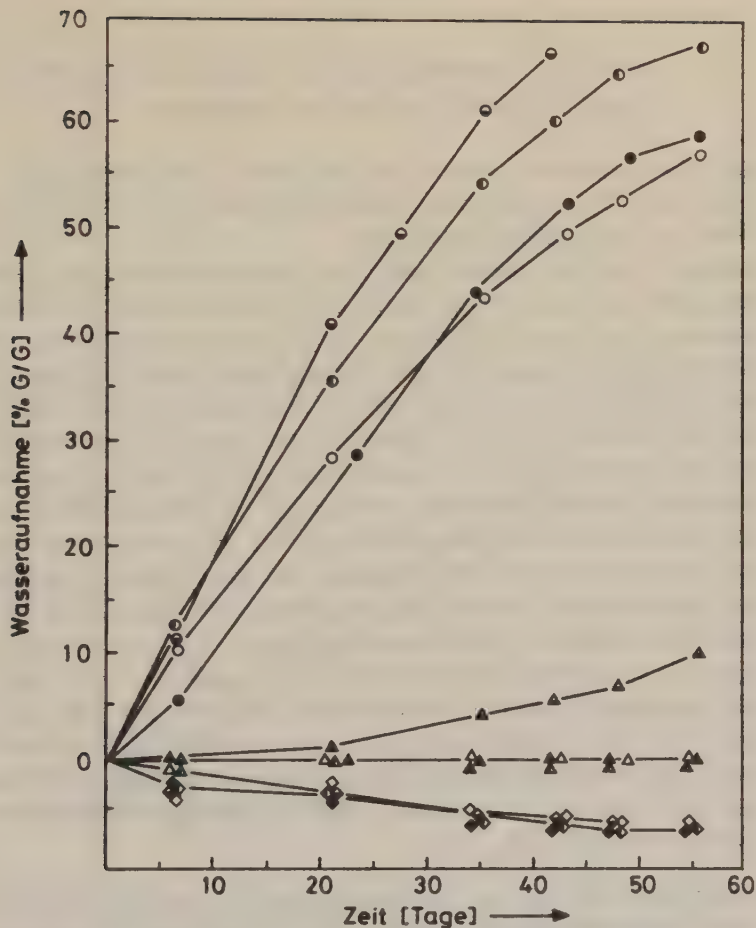


Abb. 30 Wasseraufnahme von granulierten Oral Rehydration Salts (Korngröße 0,8-2,0 mm) mit Glucosemonohydrat bei 20°C und unterschiedlichen relativen Feuchten in Abhängigkeit vom Übergugsmaterial

- Übergug Celluloseacetatphthalat, 86% rel. F.
- △- Übergug Celluloseacetatphthalat, 78% rel. F.
- ◇- Übergug Celluloseacetatphthalat, 28% rel. F.
- Übergug Hydroxypropylcellulose, 86% rel. F.
- △- Übergug Hydroxypropylcellulose, 78% rel. F.
- ◇- Übergug Hydroxypropylcellulose, 28% rel. F.
- Übergug Schellack, 86% rel. F.
- ▲- Übergug Schellack, 78% rel. F.
- ◆- Übergug Schellack, 28% rel. F.
- nicht überzogen, 86% rel. F.
- △- nicht überzogen, 78% rel. F.
- nicht überzogen, 28% rel. F.

1.4 Einfluß von Aerosil 972 als Zusatz zu Oral Rehydration Salts auf die Sorption von Wasser

Bei 86% relativer Feuchte war bei Zusatz von Aerosil 972 eine deutlich verminderte Geschwindigkeit der Adsorption von Wasser zu beobachten (Abb. 31).

Während Oral Rehydration Salts mit Glucosomonohydrat nach 35 Tagen eine Gewichtszunahme um 50,8% aufwiesen, hatte die Rezeptur mit Aerosil 972 erst 24,6% Wasser aufgenommen. Bei Verwendung von wasserfreier Glucose stand nach 35 Tagen bei 86% relativer Feuchte eine Gewichtszunahme von 66% einer solchen um nur 33,1% in Gegenwart von Aerosil 972 gegenüber. Die Geschwindigkeit der Wasseraufnahme war somit durch das Zumischen des hydrophoben Aerosils um die Hälfte gegenüber der unveränderten Rezeptur vermindert. Bei einer relativen Feuchte von 78% war nach 56 Tagen bei Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose und 5% Aerosil 972 lediglich eine Gewichtszunahme um 0,13% zu verzeichnen. Die unveränderte Rezeptur wies nach dieser Zeit eine Zunahme um 34,8% auf. Bei Verwendung von Glucosemonohydrat und Aerosil 972 war nach 56 Tagen keine signifikante Gewichtsänderung zu bemerken. Die Originalrezeptur nahm in diesem Zeitraum 5,8% Wasser auf. Bei 28, 55 und 66% relativer Feuchte zeigten sich keine Veränderungen.

Organoleptisch war bei den Rezepturen mit Aerosilzusatz gegenüber allen anderen Zubereitungen ein deutlicher Unterschied festzustellen. Die anderen Rezepturen verfärbten sich bei 86% relativer Feuchte zum Teil recht deutlich und verflüssigten sich gegen Ende der Lagerzeit. Die unter Zusatz von Aerosil 972 hergestellten Proben zeigten nach 56 Tagen bei 86% relativer Feuchte ein günstigeres Bild. Die Proben blieben weiß und pulverförmig.

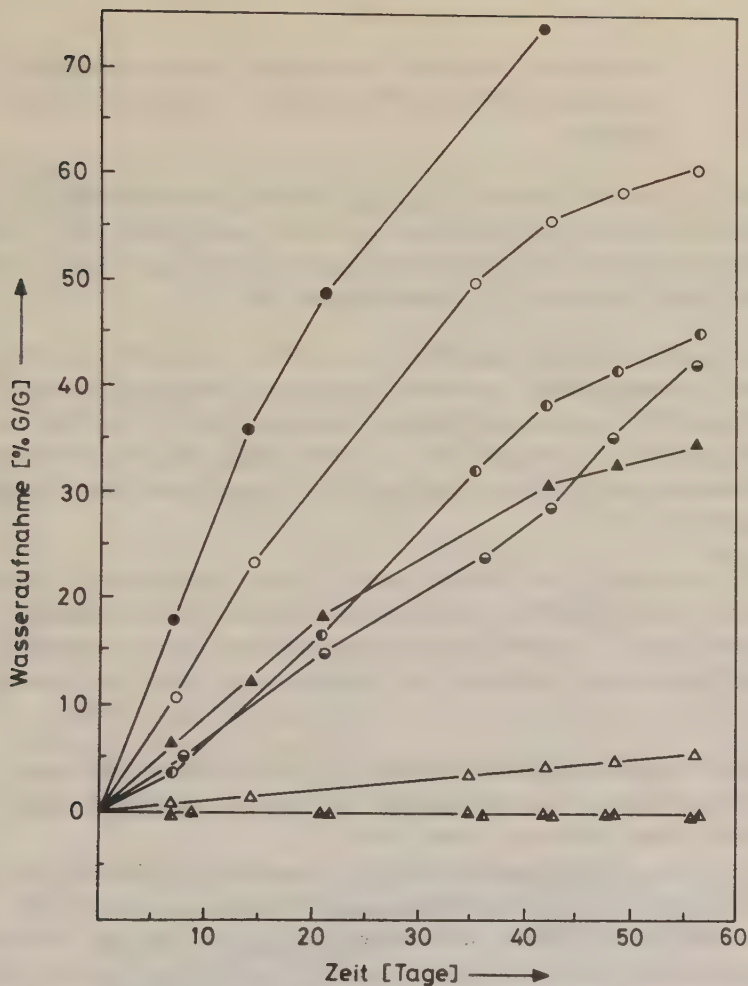


Abb. 31 Wasseraufnahme von pulverförmigen Zubereitungen der Oral Rehydration Salts mit wasserfreier und kristallwasserhaltiger Glucose bei 20°C und unterschiedlichen relativen Feuchten in Abhängigkeit vom Zusatz an Aerosil 972

- Glucosemonohydrat , ohne Zusatz , 86% rel.F.
- △- Glucosemonohydrat , ohne Zusatz , 78% rel.F.
- ◐- Glucosemonohydrat , 5% Aerosil 972, 86% rel.F.
- ◑- Glucosemonohydrat , 5% Aerosil 972, 78% rel.F.
- wasserfreie Glucose, ohne Zusatz , 86% rel.F.
- ▲- wasserfreie Glucose, ohne Zusatz , 78% rel.F.
- ◉- wasserfreie Glucose, 5% Aerosil 972, 86% rel.F.
- ◊- wasserfreie Glucose, 5% Aerosil 972, 78% rel.F.

2. Zersetzung von Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung in Abhängigkeit von der adsorbierten Feuchte

Wie die Untersuchungen zeigten, nahmen die verschiedenen Rezepturen der Oral Rehydration Salts bei ungünstigen Klimabedingungen und ungeschützter Lagerung innerhalb kurzer Zeit zum Teil beträchtliche Wassermengen auf.

Um zu untersuchen, welchen Einfluß das aufgenommene Wasser auf die Stabilität der Oral Rehydration Salts hat, wurden Proben mit unterschiedlichem Wassergehalt in klimadichten Folienbeuteln bei 30°, 40° und 50°C gelagert. Die Untersuchung wurde an pulverförmigen Oral Rehydration Salts durchgeführt.

Zur Einstellung der Wassergehalte wurde wasserfreie Glucose durch unterschiedlich lange Aufbewahrung im Hygrostaten (86% rel. F.) mit Wasser beladen und den übrigen Rezepturbestandteilen zugesetzt. Es resultierten Pulver mit Wassergehalten von 0,36, 1,13, 2,21, 3,46, 4,76 und 6,47%.

Wie die Untersuchungen ergaben, stieg die Zersetzungsgeschwindigkeit der Glucose bei 50°C mit zunehmendem Wassergehalt der Proben an (Abb. 32).

Bei einem Wassergehalt von 0,36% trat ein zehnprozentiger Verlust an Glucose bereits nach 33 Tagen ein. Bei 1,13% Wasser in der Probe wurde diese Spanne auf 22 Tage verkürzt. Ein Wassergehalt von 2,21% reduzierte die $t_{90\%}$ bis auf 14 Tage. Bei 3,46, 4,76 und 6,47% Wasser in der Rezeptur ergaben sich Stabilitätsgrenzwerte von 7,8, 6,5 und 3,9 Tagen.

Bei 40°C konnte nach einjähriger Lagerung bei allen Proben eine Gehaltsabnahme über zehn Prozent festgestellt werden (Tab. 26). Für einen Wassergehalt von 0,36% ließ sich eine $t_{90\%}$ von 290 Tagen extrapolieren. Ein Wassergehalt von 1,13% reduzierte diesen Wert um etwa einen Monat auf 253 Tage. Bei 2,21% Wasser wurde eine zehnprozentige Zersetzung nach 234 Tagen erreicht. Ein Wassergehalt von 3,46% führte nach 166

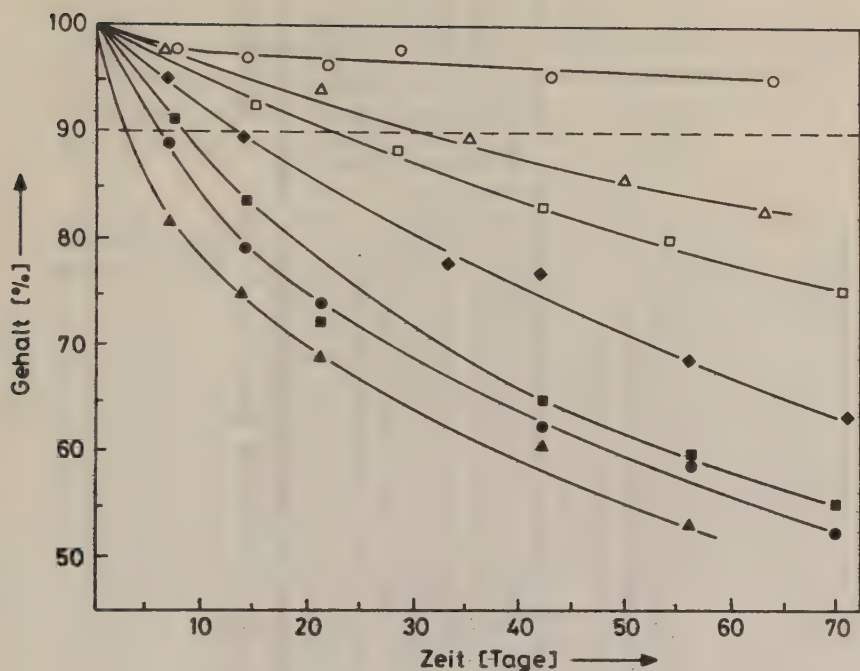


Abb. 32 Zersetzung von Glucose in Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit vom Wassergehalt

- Wassergehalt <0,1 %
- △- Wassergehalt 0,36%
- Wassergehalt 1,13%
- ◆- Wassergehalt 2,21%
- Wassergehalt 3,46%
- Wassergehalt 4,76%
- ▲- Wassergehalt 6,47%

Wasser- gehalt der Proben	Glucose [%]				Natriumhydrogencarbonat [mg]				pH-Wert			
	Lagerdauer [Monate]											
	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
1,13%	92,5	93,9	89,1	86,1	243,2	244,0	246,7	243,6	8,29	8,19	8,17	8,18
2,21%	96,0	94,0	87,3	85,2	240,5	230,9	231,2	240,0	8,16	8,03	8,07	8,15
3,46%	95,5	89,0	82,7	81,8	244,7	238,8	229,7	228,9	8,22	8,06	8,12	8,06
4,76%	96,4	86,9	82,5	74,3	237,3	234,3	232,2	227,5	8,13	8,17	8,10	8,09
6,47%	90,1	84,5	80,1	78,5	232,9	228,5	221,4	223,8	8,25	8,10	8,09	8,01

Tab. 26 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung bei 40°C in Abhängigkeit vom Wassergehalt

Tagen zur gleichen Zersetzung. Für Wassergehalte von 4,76 und 6,47% ergaben sich Werte von 151 und 92 Tagen (Tab. 27).

Bei einer Lagertemperatur von 30°C war nach einem Jahr in keinem Fall eine Gehaltsminderung von mehr als zehn Prozent festzustellen (Tab. 28). Für diese Temperatur wurden Berechnungen der Haltbarkeit ($t_{90\%}$) mittels Regressionsgeraden durchgeführt (Tab. 27).

Wassergehalt der Proben [%]	$t_{90\%}$ [Tage]			$\log t_{90\%}$		
	30°C	40°C	50°C	30°C	40°C	50°C
0,36	-	290	33	-	2,46	1,52
1,13	837	253	22	2,92	2,40	1,34
2,21	857	234	14	2,93	2,37	1,14
3,46	564	166	7,8	2,75	2,22	0,89
4,76	615	151	6,5	2,79	2,18	0,81
6,47	325	92	3,9	2,50	1,96	0,59

Tab. 27 Vergleich der Haltbarkeit von Glucose in Rehydrations Salts in klimadichter Verpackung bei 30°, 40° und 50°C in Abhängigkeit vom Wassergehalt

Während die Haltbarkeit ($t_{90\%}$) in keinem linearen Zusammenhang zum Wassergehalt der Proben stand, ergab sich für den Logarithmus der $t_{90\%}$ eine lineare Abhängigkeit (Abb. 33).

Für 50°C lagen die Werte mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,982 auf einer Geraden der Steigung $-10,12 \cdot 10^{-2}$ und einem Achsenabschnitt von 1,50. Für 40°C ergab sich eine Gerade mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,983 und einer Steigung von $-5,40 \cdot 10^{-2}$. Der Achsenabschnitt betrug 2,50. Die Werte der bei 30°C gelagerten Proben zeigten Schwankungen, die dazu führten, daß nur noch ein Korrelationskoeffizient von 0,92 erreicht wurde. Die Steigung der

Wasser- gehalt der Proben	Glucose [%]		Natriumhydrogencarbonat [mg]					pH-Wert				
			Lagerdauer [Monate]									
	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
1,13%	101,8	99,7	99,5	97,5	251,0	254,5	248,8	251,8	8,33	8,14	8,22	8,18
2,12%	101,0	98,6	98,6	97,4	250,1	246,4	250,6	251,8	8,18	8,14	8,14	8,16
3,46%	99,2	98,9	95,2	97,0	253,2	250,8	252,1	246,5	8,21	8,18	8,17	8,13
4,76%	98,5	97,2	97,6	94,0	244,7	246,4	244,4	242,0	8,14	8,12	8,19	8,10
6,47%	99,7	94,5	90,9	91,5	248,4	246,4	240,3	235,6	8,20	8,19	8,17	8,09

Tab. 28 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung bei 30°C in Abhängigkeit vom Wassergehalt

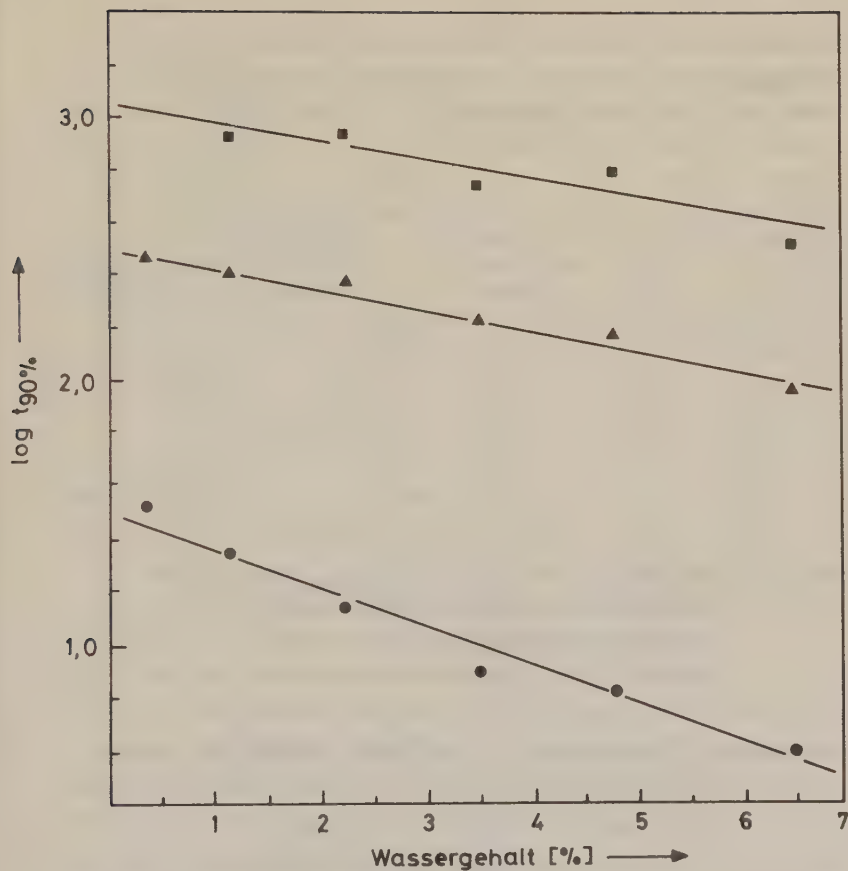


Abb. 33 Haltbarkeit von Glucose in Oral Rehydration Salts in Abhängigkeit vom Wassergehalt der Proben bei unterschiedlichen Temperaturen

- $\blacksquare$ - Lagertemperatur 30°C
- $\blacktriangle$ - Lagertemperatur 40°C
- $\bullet$ - Lagertemperatur 50°C

Regressionsgeraden betrug $5,16 \cdot 10^{-2}$. Der Achsenabschnitt lag bei 3,047.

Die Zersetzung des Natriumhydrogencarbonats wies bei 50°C ebenfalls eine deutliche Abhängigkeit vom Wassergehalt auf (Abb. 34). Die Zersetzung erfolgte jedoch im Vergleich zur Glucose langsamer (Tab. 29).

Wassergehalt der Probe [%]	Haltbarkeit $t_{90\%}$ von Glucose [Tage]	Haltbarkeit $t_{90\%}$ von von Natriumhydrogen- carbonat [Tage]
1,13	22	50
2,21	14	25
3,46	7,8	18
4,76	6,5	15,5
6,47	3,9	11,5

Tab. 29 Vergleich der Haltbarkeit $t_{90\%}$ von Glucose und Natriumhydrogencarbonat bei Lagerung von Oral Rehydration Salts mit unterschiedlichen Wassergehalten in klimadichter Verpackung bei 50°C

Auch bei 40°C zersetzte sich das Natriumhydrogencarbonat mit geringerer Geschwindigkeit als die Glucose, wobei die Gehaltsabnahme mit dem Wassergehalt korrelierte (Tab. 26).

Bei 30°C traten nur bei den Proben mit Wassergehalten von 4,76 und 6,47% Gehaltsabnahmen an Natriumhydrogencarbonat ein. Die größte Instabilität war bei der Zubereitung mit dem höchsten Wassergehalt zu verzeichnen (Tab. 28).

Die Änderung des pH-Werts erfolgte bei 50°C für Proben mit Wassergehalten über 3,46% ähnlich wie bei Zubereitungen mit Glucosemonohydrat. Proben mit niedrigeren Wassergehalten zeigten einen annähernd linearen pH-Abfall (Abb. 35).

Bei 40°C war die pH-Änderung weniger ausgeprägt, in keinem Fall wurde ein pH-Wert von 8,0 unterschritten (Tab. 26).

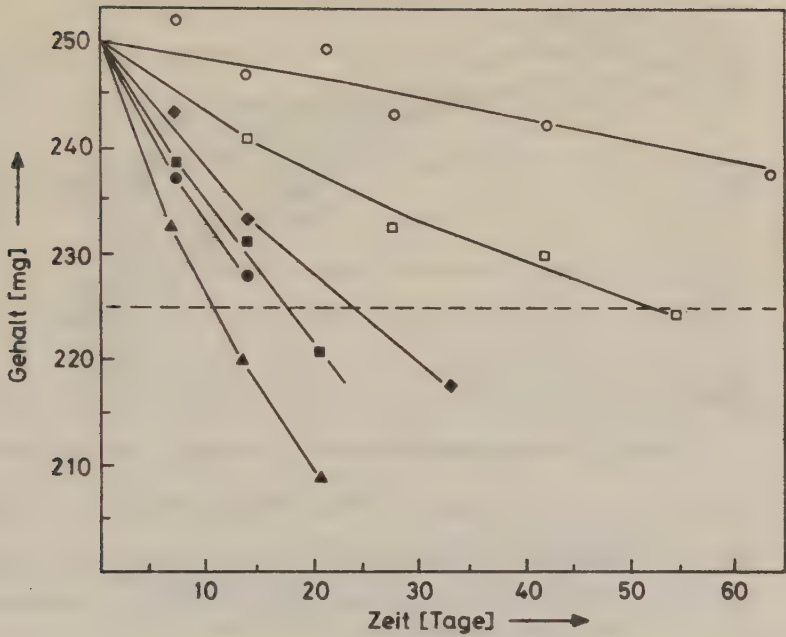


Abb. 34 Zersetzung von Natriumhydrogencarbonat in Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit vom Wassergehalt

- Wassergehalt <0,1 %
- Wassergehalt 1,13%
- ◆- Wassergehalt 2,21%
- Wassergehalt 3,46%
- Wassergehalt 4,76%
- ▲- Wassergehalt 6,47%

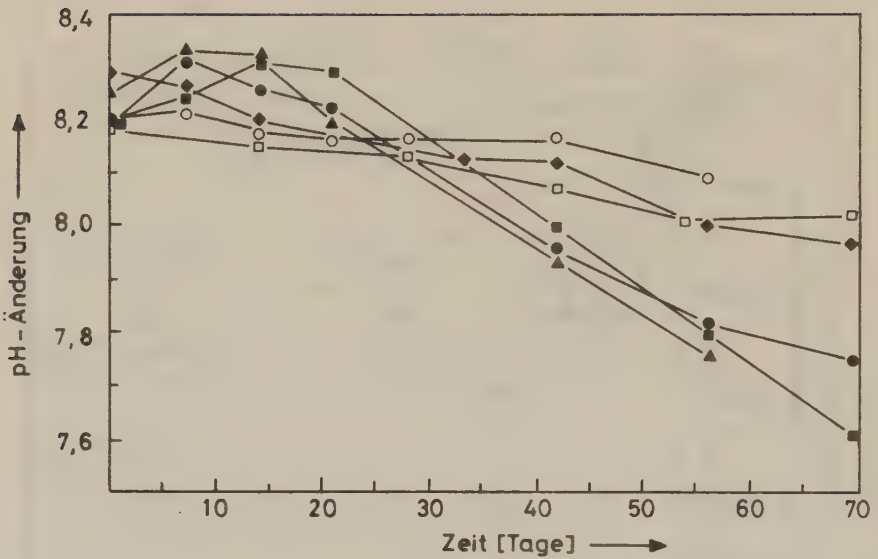


Abb. 35 Änderung des pH-Werts von Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit vom Wassergehalt

- Wassergehalt <0,1 %
- Wassergehalt 1,13%
- ◆- Wassergehalt 2,21%
- Wassergehalt 3,46%
- Wassergehalt 4,76%
- ▲- Wassergehalt 6,47%

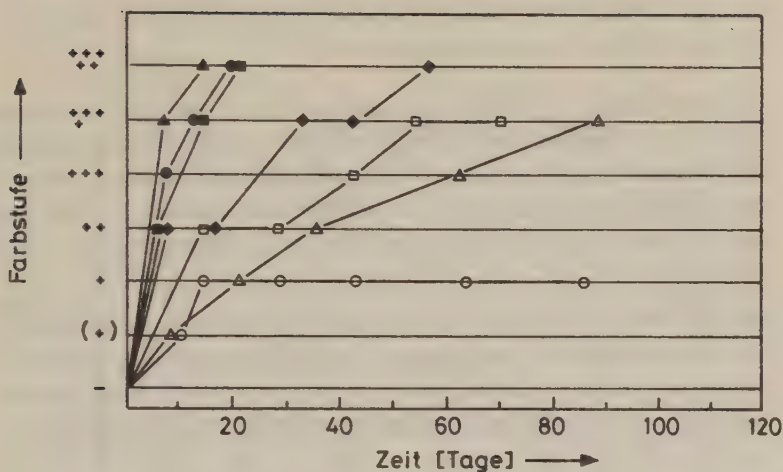


Abb. 36 Verfärbung von Oral Rehydration Salts in klimadichter Verpackung bei 50°C in Abhängigkeit vom Wassergehalt

- Wassergehalt <0,1 %
- △- Wassergehalt 0,36%
- Wassergehalt 1,13%
- ◆- Wassergehalt 2,21%
- Wassergehalt 3,46%
- Wassergehalt 4,76%
- ▲- Wassergehalt 6,47%

organoleptischer Befund:

- (+) blaßgelb, gelbweiß
- + hellgelb, pastellgelb
- ++ dunkelorange
- +++ braungelb
- ++++ braun
- +++++ dunkelbraun

Von den bei 30°C eingelagerten Proben zeigten lediglich diejenigen mit Wassergehalten über 3,46% eine Erniedrigung des pH-Werts (Tab. 28). Die stärkste Veränderung wies die Probe mit dem höchsten Wassergehalt auf.

Die Verfärbung der Zubereitungen erfolgte bei 50°C in Abhängigkeit vom Wassergehalt. Die stärkste Veränderung betraf die Zubereitungen mit 6,47% Wasser, welche bereits nach 14 Tagen dunkelbraun waren. Die geringste Veränderung war bei den wasserfreien Oral Rehydration Salts festzustellen (Abb. 36).

Bei 30° und 40°C waren organoleptisch ebenfalls Veränderungen festzustellen, die jedoch in ihrer Intensität hinter denen bei 50°C zurückblieben. Auch bei diesen Temperaturen bestand eine Abhängigkeit der Verfärbung vom Wassergehalt.

3. Diskussion der Ergebnisse

Oral Rehydration Salts können bei ungeeigneten Klimabedingungen zum Teil beträchtliche Mengen Wasser aufnehmen. Wie die Untersuchungsergebnisse zeigen, ist dies in besonderem Maße bei wasserfreier Glucose möglich. Dieses Verhalten wird bei Vergleich der Sorptionsisothermen für Glucosemonohydrat und für wasserfreie Glucose verständlich (Abb. 37). Während Glucosemonohydrat bis zu einer relativen Feuchte von 81% nur maximal 2% Wasser aufnimmt, liegt die Wasseraufnahme der wasserfreien Glucose zwischen 50 und 80% relativer Feuchte bei 8,6%. Ab 81% relativer Feuchte wird, ebenso wie bei Glucosemonohydrat, Wasser in hohen Anteilen aufgenommen. Bei einer relativen Feuchte von 86% ist sowohl bei Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat als auch bei Verwendung wasserfreier Glucose dieser Wert überschritten und eine starke Wasseradsorption setzt ein. Die Geschwindigkeit dieses Vorganges, die nicht aus den Sorptionsisothermen zu ersehen ist, ist für Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose nach den vorliegenden Ergebnissen deutlich

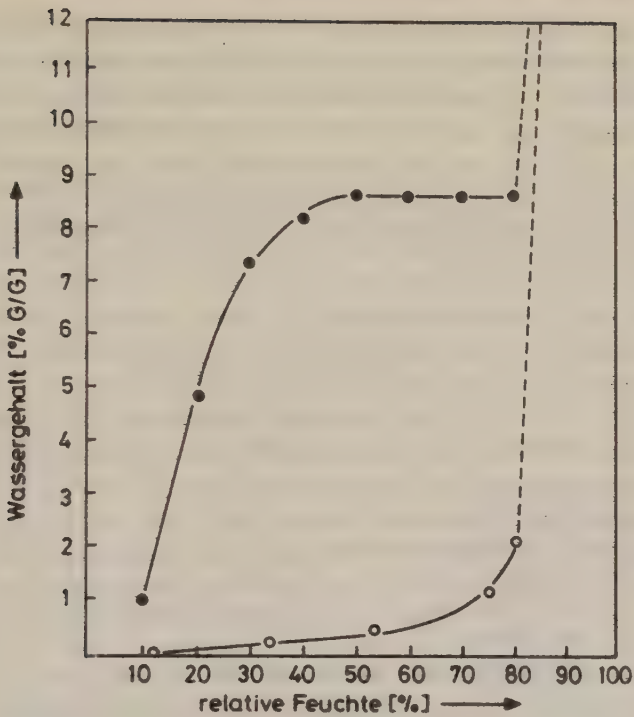


Abb. 37 Gleichgewichtswassergehalte von wasserfreier und kristallwasserhaltiger Glucose bei unterschiedlichen relativen Feuchten (70,71)

- o- Glucosemonohydrat (Trocknung bei 60°C bis zum konstanten Gewicht über einem Trocknungsmittel, 25°C)
- wasserfreie Glucose (Trocknung: 24 h bei 40°C und 10⁻² Torr, 20°C)

höher als für Zubereitungen mit Glucosemonohydrat.

Die deutliche Wasseraufnahme bei 78% relativer Feuchte ist bei Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat auf die Überschreitung des kritischen Punktes von Natriumchlorid zurückzuführen, welcher bei 75% relativer Feuchte liegt (Tab. 30). Bei den Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose hat unter diesen Bedingungen zusätzlich die Glucose die Tendenz zur Wasseraufnahme, wodurch die Gewichtszunahme noch verstärkt wird.

Substanz	Grenzhygroskopizität [% rel. F.]	Zitat
Glucose	81	43
Natrium- chlorid	75	72
Kalium- chlorid	85	72
Natrium- hydrogen- carbonat	85	73

Tab. 30 Kritische Werte relativer Feuchte für
die Bestandteile von Oral Rehydration
Salts

Die Ergebnisse für pulverförmige Zubereitungen mit Glucosemonohydrat und wasserfreier Glucose lassen zusammen mit den Werten für die kritischen relativen Feuchten der anderen Bestandteile eine Begrenzung der relativen Feuchte in Räumen, in welchen Oral Rehydration Salts verarbeitet werden, auf maximal 75% geboten erscheinen.

Aus den Abbildungen 28 und 29 geht hervor, daß die Geschwindigkeit der Wasseradsorption bei den Granulaten mit Glucosemonohydrat und wasserfreier Glucose im Vergleich zu den pulverförmigen Zubereitungen von Oral Rehydration Salts deutlich langsamer verläuft.

Bei Überschreitung einer relativen Feuchte von 81% muß dennoch mit der Sorption von Wasser in größerem Ausmaß gerechnet werden. Eine kurzzeitige Lagerung bis 78% relativer Feuchte kann jedoch toleriert werden.

Die durch Überzüge stabilisierten Zubereitungen zeigen in Abhängigkeit vom verwendeten Überzugsmaterial eine mehr oder weniger große Tendenz zur Wasseraufnahme. Beim Einsatz von Hydroxypropylcellulose ist dabei die Gewichtszunahme während der Lagerung der des nicht überzogenen Granulats am ähnlichsten. Dies stimmt mit Angaben aus der Literatur überein, welche Hydroxypropylcellulose als wenig hygroskopisches Überzugsmaterial ausweisen (74).

Celluloseacetatphthalat und Schellack zeigen im Vergleich dazu eine schnellere Wasseraufnahme. Bei Verarbeitung und Herstellung von Oral Rehydration Salts mit Hilfe dieser Überzugsmaterialien muß aufgrund des adsorbierten Wassers mit Stabilitätsproblemen gerechnet werden, wenn eine relative Feuchte von 75% überschritten wird.

Die für die Praxis wichtigsten Resultate ergeben sich bei der Untersuchung von Oral Rehydration Salts, welche durch Zumischen von 5% Aerosil 972 stabilisiert sind. Die in Abbildung 31 dargestellten Kurven zeigen eine deutlich verminderte Geschwindigkeit der Wasseraufnahme durch diese Rezepturen. Dieses Ergebnis stimmt mit früheren Untersuchungen überein, welche belegen, daß Zumischungen von Aerosil 972 die Fließeigenschaften von Pulvern bei hohen relativen Feuchten erhalten und die Geschwindigkeit der Wasseraufnahme deutlich senken (75,76). Zubereitungen mit Aerosil 972 sind bei relativen Feuchten bis 78% problemlos zu verarbeiten und können auch über längere Zeit ungeschützt gelagert werden. Durch die Erhaltung der Pulvereigenschaften ist die weitere Verarbeitung ohne Schwierigkeiten möglich.

Die Untersuchungen zum Einfluß des Wassergehalts auf die Zersetzungsgeschwindigkeit der Glucose in Oral Rehydration Salts zeigen eine deutliche Beschleunigung der Zersetzung mit steigendem Wassergehalt.

Dieser Anstieg der Zersetzungsgeschwindigkeit läßt sich unter Zuhilfenahme der Theorie von LEESON und MATTOCKS (77) erklären, welche besagt, daß die Zersetzung von Stoffen in festen Arzneiformen in dem die Teilchen umgebenden Flüssigkeitsfilm stattfindet.

Mit steigendem Wassergehalt der Arzneiform wächst auch die Menge dieses Flüssigkeitsfilms an, wodurch der für eine Zersetzung zur Verfügung stehende Anteil von Glucose und Natriumhydrogencarbonat erhöht wird.

Die Temperaturabhängigkeit der Zersetzungsgeschwindigkeit kann für Oral Rehydration Salts nicht durch die für homogene Systeme gültige Arrheniusbeziehung beschrieben werden. Die Arrheniusdarstellung der Haltbarkeit $t_{90\%}$ gegen die reziproke absolute Temperatur nach MÜNZEL (40) zeigt keinen linearen Verlauf (Abb. 38).

Für diese Tatsache können folgende Ursachen verantwortlich sein:

- Durch die erhöhten Temperaturen bei Streßversuchen steigt die Löslichkeit von Glucose und Natriumhydrogencarbonat in dem die Teilchen umgebenden Flüssigkeitsfilm, wodurch die Menge der für eine Zersetzung zu Verfügung stehenden Stoffe gegenüber den Bedingungen bei Raumtemperatur zunimmt.
- Bei einer Lagertemperatur von 50°C wird ein Teil des Kristallwassers frei und verstärkt den oben genannten Vorgang.
- Durch den bei einigen Proben verstärkt auftretenden pH-Anstieg zu Beginn der Lagerung kann eine pH-abhängige Beschleunigung der Zersetzungsgeschwindigkeit eintreten.

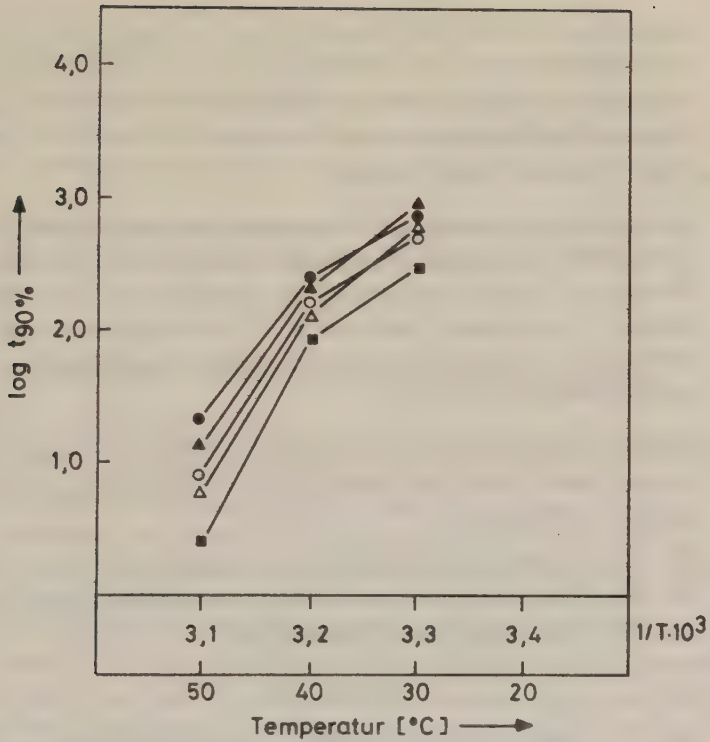


Abb. 38 Arrheniusdarstellung der Haltbarkeit $t_{90\%}$ von Glucose in Oral Rehydration Salts mit unterschiedlichem Wassergehalt in klimadichter Verpackung

- Wassergehalt 1,13%
- ▲— Wassergehalt 2,21%
- Wassergehalt 3,46%
- △— Wassergehalt 4,76%
- Wassergehalt 6,47%

IV. Einfluß der Verpackung auf die Stabilität von Oral Rehydration Salts

Neben der Herstellung und Verpackung unter feuchtigkeitsarmen Bedingungen ist die Verwendung möglichst wasserdampf- und durchlässiger Primärpackmittel die wichtigste Voraussetzung zur Gewährleistung der Stabilität feuchtigkeitsempfindlicher Arzneizubereitungen.

Bei der Untersuchung des Einflusses der Wasserdampfdurchlässigkeit des Primärpackmittels auf die Stabilität der Oral Rehydration Salts erfolgte eine Beschränkung auf Folien, da diese ein geringes Eigengewicht, die Möglichkeit zur platzsparenden Lagerung sowie einen verhältnismäßig guten Feuchtigkeitsschutz besitzen.

Neben Lagerungsversuchen unter tropischen Klimabedingungen wurden auch Untersuchungen unter heiß-trockenen Klimabedingungen durchgeführt.

Mit Hilfe einer Zweikammerpackung wurde ferner untersucht, ob eine Stabilisierung auch durch Verwendung dieser speziellen Form der Verpackung möglich ist.

1. Einsatz einer Zweikammerpackung zur Stabilisierung von Oral Rehydration Salts

Eine Stabilisierung inkompatibler Bestandteile von Arzneimitteln kann durch getrennte Verpackung erreicht werden. Nach diesem Prinzip wurden Doppelkammerbeutel hergestellt, welche das Natriumhydrogencarbonat von den übrigen Rezepturbestandteilen abtrennen.

Hierzu wurde ein Beutel aus Aluminiumverbundfolie mit einer zusätzlichen Trennwand aus Polyäthylen (90 µm) versehen. In eine der beiden Kammern wurde das Natriumhydrogencarbonat, in die andere die übrigen Bestandteile gefüllt.

Für diese Wahl waren folgende Überlegungen maßgebend:

- Eine Abpackung in zwei völlig getrennte Beutel sollte vermieden werden, um Anwendungsfehler zu vermeiden.
- Durch die Art der Verpackung sollte erzwungen werden, daß zusammen mit dem separierten Natriumhydrogencarbonat auch die Bestandteile der zweiten Kammer entnommen werden.

Die Untersuchungen wurden sowohl mit wasserfreier Glucose als auch mit Glucosemonohydrat durchgeführt.

1.1 Ergebnisse bei Verwendung von Glucosemonohydrat

Wie aus Abbildung 39 hervorgeht, war die Zersetzung der Glucose bei allen gewählten Temperaturbelastungen gering. Bei 30° und 40°C war nach zwei Jahren keine signifikante Gehaltsabnahme nachzuweisen; die Lagerung bei 50°C führte nach dieser Zeit lediglich zu einem Gehaltsverlust von etwa 5%.

Die Untersuchung von Natriumhydrogencarbonat ergab, daß nach zwei Jahren Lagerung bei 50°C noch 97% Natriumhydrogencarbonat vorhanden waren. Da in diesem Fall die Dosierungsschwankungen der Einwaage zu berücksichtigen sind, lag praktisch keine Gehaltsminderung von Natriumhydrogencarbonat vor (Tab. 31).

Auch die geringen Abweichungen der pH-Werte, deren Schwankungsbreite lediglich 0,14 pH-Einheiten betrug, ließen keine signifikanten Veränderungen erkennen (Tab. 31).

Die bei 30° und 40°C gelagerten Proben zeigten innerhalb der zweijährigen Lagerung keine organoleptisch feststellbaren Veränderungen. Lediglich bei 50°C erschien der Inhalt nach einem halben Jahr feucht und klebrig. Zugleich war eine blaßgelbe Verfärbung aufgetreten. Mit zunehmender Lagerzeit verstärkte sich dieser Effekt.

Die spektralphotometrische Untersuchung der farblosen Probelösungen im Bereich von 200 - 500 nm erbrachte Extinktions-

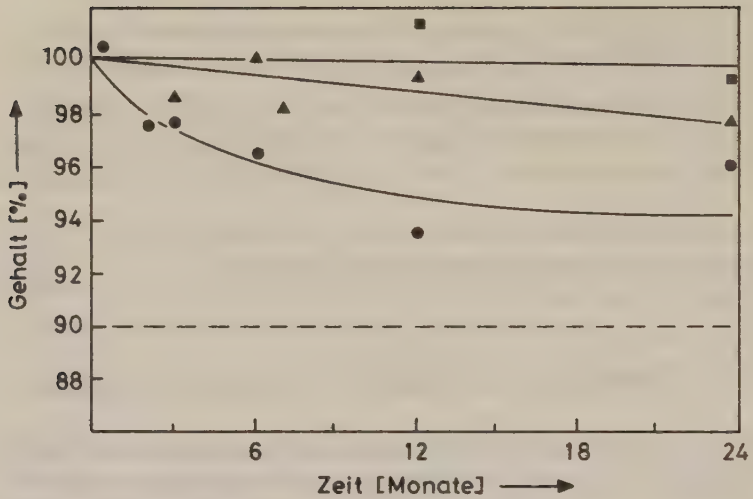


Abb. 39 Zersetzung von Glucose in Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in einer Zweikammerpackung in Abhängigkeit von der Lagertemperatur

- Lagertemperatur 30°C
- ▲- Lagertemperatur 40°C
- Lagertemperatur 50°C

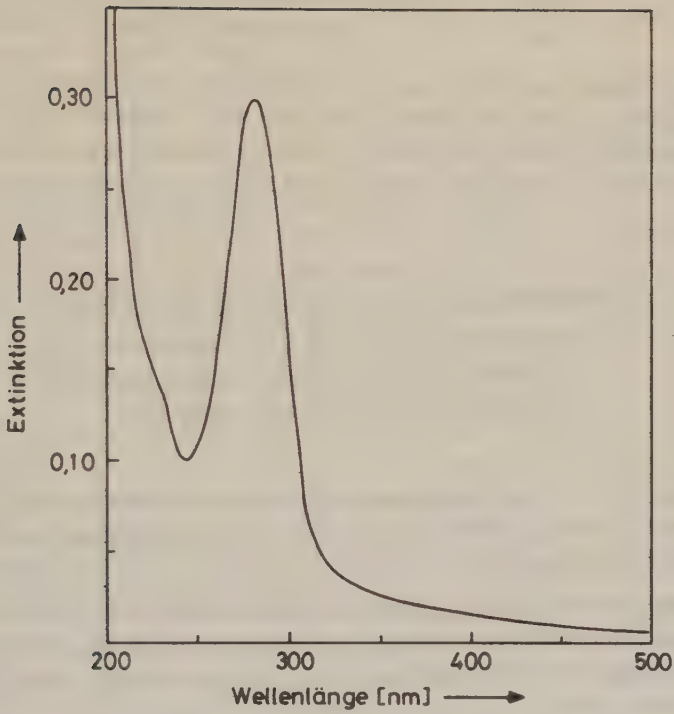


Abb. 40 Spektrum einer Probe von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in einer Zweikammerpackung nach einem Jahr Lagerung bei 50°C

Daten	30°C		40°C		50°C	
	Lagerdauer [Jahre]					
	1	2	1	2	1	2
Natrium- hydrogen- carbonat [mg]	250,5	247,5	244,4	246,0	254,8	243,0
pH-Wert	8,24	8,20	8,20	8,17	8,12	8,10

Tab. 31 Änderung des Gehalts an Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in einer Zweikammerpackung in Abhängigkeit von der Lagertemperatur

maxima von 280 - 288 nm sowie eine Schulter bei 230 nm (Abb. 40). Nach zwei Jahren Lagerung war eine Extinktion von 0,475 (280 nm) erreicht.

Während die bei 30°C gelagerten Proben nach zwei Jahren noch keine Extinktion im Bereich von 280 nm zeigten, erreichten die bei 40°C eingelagerten Proben nach zwei Jahren einen Wert von 0,04.

1.2 Ergebnisse bei Verwendung wasserfreier Glucose

Die unter Verwendung von wasserfreier Glucose hergestellten Proben erwiesen sich in der Zweikammerpackung bei 30°, 40° und 50°C als sehr stabil. Nach zweijähriger Lagerung war keine deutliche Gehaltsabnahme an Glucose oder Natriumhydrogencarbonat festzustellen (Tab. 32).

Die spektralphotometrische Untersuchung ergab nach zwei Jahren Lagerung bei 30° und 40°C keinen Anhaltspunkt für photometrisch nachweisbare Zersetzungsprodukte. Die bei 50°C gelagerten Proben wiesen jedoch ein Extinktionsmaximum bei

280 nm auf. Die Extinktion erreichte nach zwei Jahren aber lediglich den Wert 0,038.

Die Verbesserung der Stabilität gegenüber den Proben mit Glucosemonohydrat war auch organoleptisch nachweisbar. Bei keiner Lagertemperatur war Feuchtwerden oder Verfärbung festzustellen. Bei 50°C neigten die Proben lediglich zu einer Verfestigung.

Daten	30°C		40°C		50°C	
	Lagerdauer [Jahre]					
	1	2	1	2	1	2
Glucose [%]	100,9	97,7	99,9	98,6	101,2	97,4
Natriumhydrogencarbonat [mg]	250,8	245,7	252,9	244,0	247,7	248,9
pH-Wert	8,17	8,14	8,15	8,14	8,14	8,09

Tab. 32 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose in einer Zweikammerpackung in Abhängigkeit von der Lagertemperatur

2. Untersuchung der Wasserdampfdurchlässigkeit der verwendeten Folien

Die zur Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit von Folien geschaffene DIN-Norm 53122 (78) ist zur Untersuchung von Folienbeuteln nicht geeignet. Einflüsse, die bei deren Herstellung auftreten, wie Porenbildung, ungenügende Dichtigkeit der Schweißnaht und Bildung dünner Zonen, können damit nicht erfaßt werden.

Die Wasserdampfdurchlässigkeit der Folienbeutel wurde deshalb über die Gewichtszunahme von eingesiegeltem Blaugel bestimmt. Die Folienbeutel wurden dabei unter den Bedingungen der Klimazone IV ($31^{\circ}\text{C}/70\%$ rel. F.) aufbewahrt.

Die größte Durchlässigkeit zeigte sich bei der verwendeten Niederdruckpolyäthylenfolie mit einer Dicke von $50\text{ }\mu\text{m}$. Nach 63 Tagen wurden 503 mg Wasser aufgenommen; dies entsprach bei einer Einwaage von 4,00 g Blaugel einer prozentualen Zunahme um 12,58%. Ebenfalls als ungünstig erwies sich mit einer Gewichtszunahme von 309 mg (7,73%) in 63 Tagen die $90\text{ }\mu\text{m}$ starke Hochdruckpolyäthylenfolie.

Bei der nur $40\text{ }\mu\text{m}$ starken Folie aus Polypropylen trat innerhalb von 63 Tagen eine Gewichtszunahme von 273 mg, entsprechend 6,83%, ein. Durch die Folienbeutel aus Saranex penetrierten in 63 Tagen nur 102 mg Wasser (2,55%), eine weitere PVDC-Folie zeigte noch bessere Sperrschichteigenschaften und beschränkte den Durchtritt auf 58 mg Wasser (1,45%) in 63 Tagen.

Den besten Schutz vor Wasserdampf bot die Aluminiumverbundfolie. Auch nach 63 Tagen war keine Gewichtszunahme festzustellen (Abb. 41).

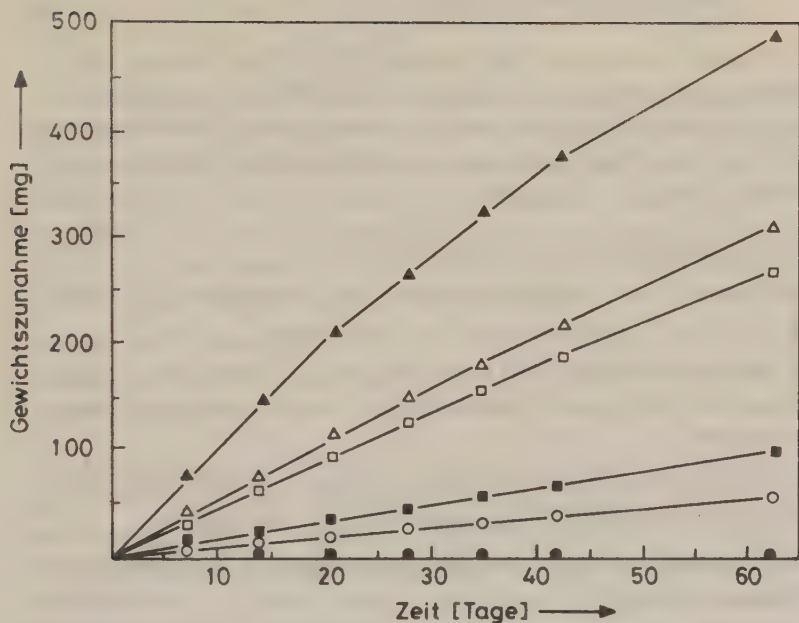


Abb. 41 Untersuchung des Durchtritts von Wasserdampf über die Gewichtszunahme von Blaugel in Folienbeuteln bei 31°C/70% rel. F.

- ▲- Niederdruckpolyäthylenfolie, 50 µm
- △- Hochdruckpolyäthylenfolie , 90 µm
- Polypropylenfolie , 40 µm
- PVDC-Verbundfolie (Saranex® XO 2004.23), 100 µm
- PVDC-Verbundfolie (XO 1621.08) , 100 µm
- Aluminiumverbundfolie (Alfopac®), 150 µm

3. Einfluß des Packmaterials auf die Stabilität von Oral Rehydration Salts bei Lagerung unter tropischen Klimabedingungen (Klimazone IV)

Die Zubereitungen von Oral Rehydration Salts, welche sich in den vorausgegangenen Lagerungsversuchen als am stabilsten erwiesen hatten, wurden in verschiedenen Folienbeuteln verpackt und unter feuchtwarmen Bedingungen (Klimazone IV, 31°C/70% rel. F.) gelagert.

Folgende Zubereitungen wurden untersucht:

Granulierte Oral Rehydration Salts der Korngröße 0,8 - 2,0 und 2,0 - 3,15 mm mit wasserfreier Glucose.

Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose unter Separierung von Natriumhydrogencarbonat in einer Hartgelatine-Steckkapsel.

Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose unter Separierung von Natriumhydrogencarbonat als Tablette.

Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat und Zugabe von 5% Aerosil 972.

Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose in einer Zweikammerpackung.

Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in einer Zweikammerpackung.

3.1 Untersuchung von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose als Granulat der Korngröße 0,8 - 2,0 mm

Die Zersetzung der Glucose in Oral Rehydration Salts der Korngröße 0,8 - 2,0 mm war von der Wasserdampfdurchlässigkeit des Primärpackmittels abhängig (Abb. 42).

Nach einer Latenzzeit von sechs Monaten waren deutliche Gehaltsabnahmen festzustellen, welche sich im Falle der Papierverpackung als am stärksten erwiesen. Die Aluminiumverbund-

folie und die nicht in Abbildung 42 aufgeführten Polyvinylidenchlorid-Verbundfolien (Tab. 33) schützten das Füllgut sehr gut. Nach einjähriger Lagerung war keine Gehaltsabnahme der Glucose nachweisbar.

Die Untersuchung des Gehalts an Natriumhydrogencarbonat erbrachte übereinstimmende Ergebnisse (Abb. 43). Nach sechs Monaten war in keinem Fall ein Gehaltsverlust unter 90% festzustellen. Mit fortlaufender Lagerdauer ergaben sich, parallel zu den Ergebnissen der Glucoseuntersuchung, stärkere Differenzierungen. Die größte Gehaltsabnahme zeigte wiederum die papierverpackte Zubereitung.

Die mit PVDC-Verbundfolien sowie mit Aluminiumverbundfolie verpackten Zubereitungen wiesen die geringsten Gehaltsminderungen auf.

Die Änderung des pH-Werts war bei den instabilsten Proben am größten (Tab. 34). Während sich der pH-Wert der mit Aluminiumverbundfolie verpackten Proben ebenso wie bei Polypropylenfolie nur unwesentlich änderte, war bei Papier als Packmaterial ein deutlicher Anstieg des pH-Werts zu bemerken. Die polyäthylenverpackten Proben zeigten ebenfalls deutliche pH-Zunahmen.

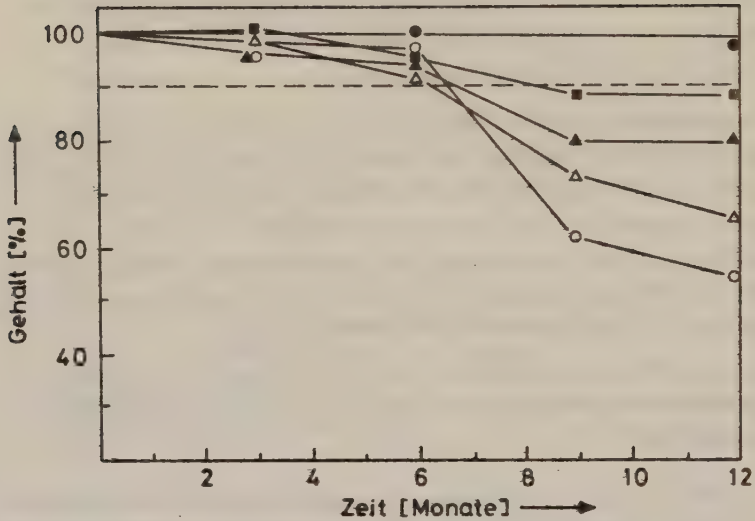


Abb. 42 Zersetzung von Glucose in granulierten Oral Rehydrations Salts der Korngröße 0,8 - 2,0 mm bei 31°C/70% rel. F. in Abhängigkeit vom Verpackungsmaterial

- Papier
- Δ- Niederdruckpolyäthylenfolie, 50 μm
- ▲- Hochdruckpolyäthylenfolie , 90 μm
- Polypropylenfolie , 40 μm
- Aluminiumverbundfolie , 150 μm

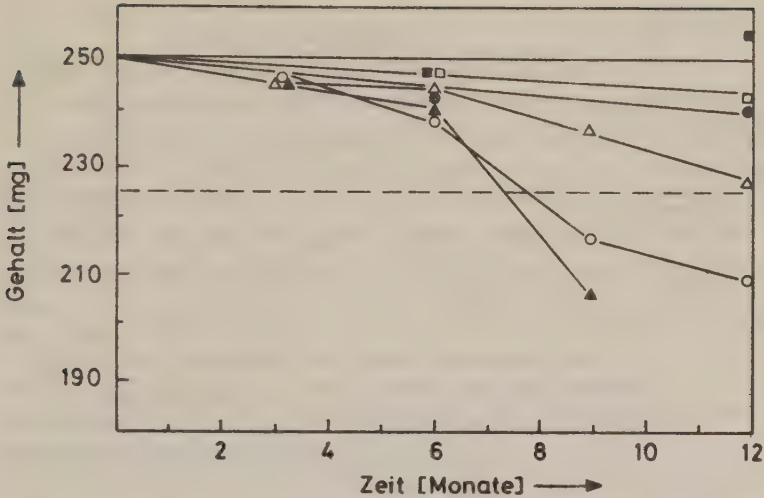


Abb. 43 Zersetzung von Natriumhydrogencarbonat in granulierten Oral Rehydration Salts der Korngröße 0,8 - 2,0 mm bei 31°C/70% rel. F. in Abhängigkeit vom Verpackungsmaterial

- ▲- Papier
- Hochdruckpolyäthylenfolie, 90 µm
- △- Polypropylenfolie, 40 µm
- Aluminiumverbundfolie, 150 µm
- PVDC-Verbundfolie, Saranex XO 2004.43, 100 µm
- PVDC-Verbundfolie 1621.08, 100 µm

Verpackungs- material	Glucose [%]		Natriumhydro- gencarbonat [mg]		pH-Wert	
	Lagerdauer [Monate]					
	6	12	6	12	6	12
Saranex XO 2004.23, 100 µm	100,5	101,5	244,6	239,7	8,10	8,09
PVDC-Verbund- folie 1621.08, 100 µm	101,8	98,5	247,8	243,0	8,21	8,11

Tab. 33 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von granulierten Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose (Korngröße 0,8 - 2,0 mm) bei 31°C/71% rel. F. in Abhängigkeit vom Verpackungsmaterial

Verpackungsmaterial	pH-Wert			
	Lagerdauer [Monate]			
	3	6	9	12
Papier	8,34	8,42	8,84	8,75
Niederdruckpoly- äthylenfolie, 50 µm	8,37	8,50	8,72	8,65
Hochdruckpoly- äthylenfolie, 90 µm	8,35	8,22	8,44	8,39
Polypropylenfolie, 40 µm	8,28	8,16	8,25	8,27
Aluminiumverbund- folie ,150 µm	-	8,25	-	8,22

Tab. 34 Änderung des pH-Werts von granulierten Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose (Korngröße 0,8 - 2,0 mm) bei 31°C/70% rel. F. in Abhängigkeit vom Verpackungsmaterial

3.2 Untersuchung von Oral Rehydration Salts mit
wasserfreier Glucose als Granulat der Korngröße
2,0 - 3,15 mm

Die Zubereitung mit Granulatpartikeln der Korngröße 2,0 - 3,15 mm erwies sich bei den vorliegenden Lagerungsbedingungen als relativ stabil (Abb. 44). Sehr gute Ergebnisse erbrachte die Aluminiumverbundfolie, welche das Füllgut optimal schützte. Nach einem Jahr lag der Gehalt an Glucose bei 101,2%. Von den übrigen Proben wiesen die mit Papier verpackten Zubereitungen die größte Zersetzung auf. Nach einem Jahr wurde nur noch ein Glucosegehalt von 89,6% festgestellt.

Die gute Stabilität des Granulats der Korngröße 2,0 - 3,15 mm zeigte sich auch bei den Ergebnissen der Natriumhydrogencarbonat-Untersuchungen (Abb. 45).

In keinem Fall war eine Gehaltsabnahme unter 90% festzustellen. Das schlechteste Ergebnis ergab sich bei der Papierverpackung, in der nach einem Jahr ein Wert von 229 mg (91,6%) analysiert wurde.

Deutliche pH-Verschiebungen waren nur bei den papierverpackten Proben feststellbar (Tab. 35). Die übrigen Zubereitungen wiesen pH-Werte zwischen 8,17 und 8,25 auf.

3.3 Untersuchung von Oral Rehydration Salts mit wasser-
freier Glucose unter Separierung von Natriumhydro-
gencarbonat in einer Hartgelatine-Steckkapsel

Die durch Separierung des Natriumhydrogencarbonats in einer Hartgelatine-Steckkapsel stabilisierte Zubereitung zeigte sich unter den feucht-warmen Klimabedingungen als außerordentlich stabil. Auch bei Verwendung von Papier als Packmittel war nach einem Jahr Lagerung keine deutliche Verminderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat festzustellen (Tab. 36).

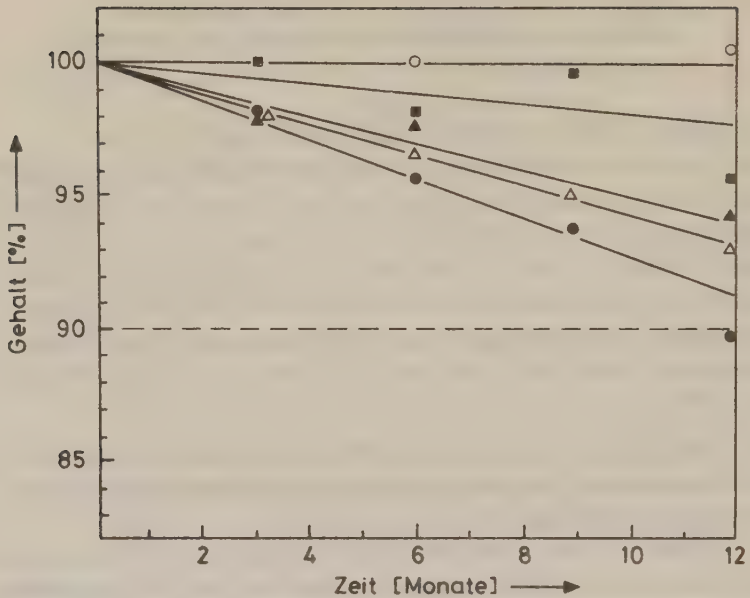


Abb. 44 Zersetzung von Glucose in granulierten Oral Rehydration Salts der Korngröße 2,0 - 3,15 mm bei 31°C/70% rel. F. in Abhängigkeit vom Verpackungsmaterial

- Papier
- △- Niederdruckpolyäthylenfolie, 50 µm
- ▲- Hochdruckpolyäthylenfolie , 90 µm
- Polypropylenfolie , 40 µm
- Aluminiumverbundfolie , 150 µm

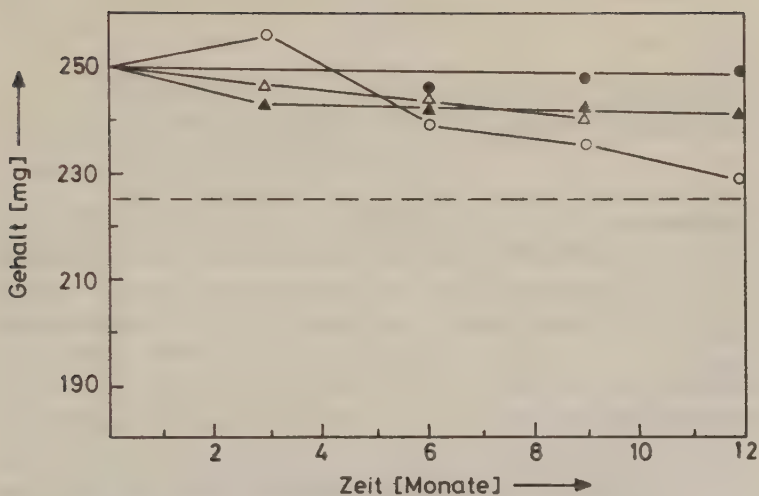


Abb. 45 Zersetzung von Natriumhydrogencarbonat in granulierten Oral Rehydration Salts der Korngröße 2,0 - 3,15 mm bei 31°C/70% rel. F. in Abhängigkeit vom Verpackungsmaterial

- o- Papier
- ▲- Niederdruckpolyäthylenfolie, 50 µm
- △- Hochdruckpolyäthylenfolie, 90 µm
- Aluminiumverbundfolie, 150 µm

Verpackungsmaterial	pH-Wert			
	Lagerdauer [Monate]			
	3	6	9	12
Papier	8,49	8,34	8,57	8,39
Niederdruckpoly- äthylenfolie, 50 µm	8,30	8,20	8,34	8,20
Hochdruckpoly- äthylenfolie, 90 µm	8,29	8,19	8,17	8,20
Polypropylen- folie, 40 µm	8,20	8,17	8,17	8,17
Aluminiumver- bundfolie, 150 µm	-	8,14	8,17	8,25
Saranex XO 2004.23, 100 µm	8,29	8,19	8,15	8,15
PVDC-Verbund- folie 1621.08, 100 µm	-	8,21	8,12	8,19

Tab. 35 Änderung des pH-Werts von granulierten Oral Rehydration Salts der Korngröße 2,0 - 3,15 mm bei 31°C/70% rel. F. in Abhängigkeit vom Verpackungsmaterial

Verpackungsmaterial	Glucose [%]		Natriumhydrogencarbonat [mg]		pH-Wert	
	Lagerdauer [Monate]					
	6	12	6	12	6	12
Papier	99,4	101,2	243,0	244,7	8,17	8,19
Niederdruckpoly- äthylenfolie, 50µm	99,9	97,9	244,0	250,8	8,17	8,14
Hochdruckpoly- äthylenfolie, 90 µm	99,7	101,7	241,0	245,7	8,18	8,14
Polypropylen- folie, 40 µm	101,8	97,9	244,4	253,5	8,17	8,13
Aluminiumver- bundfolie, 150 µm	100,1	98,5	242,7	244,2	8,20	8,19
Saranex XO 2004.23, 100 µm	98,1	100,7	243,4	247,8	8,19	8,14
PVDC-Verbund- folie 1621.08, 100 µm	101,1	98,3	250,1	250,8	8,17	8,16

Tab. 36 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts unter Separierung von Natriumhydrogencarbonat in Hartgelatine-Steckkapseln bei 31°C/70% rel. F. in Abhängigkeit vom Verpackungsmaterial

Der pH-Wert bot nach einem Jahr Lagerung ebenfalls noch keine Anzeichen auf Zersetzung.

3.4 Untersuchung von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose unter Separierung von Natriumhydrogencarbonat als Tablette

Die unter Zusatz des Natriumhydrogencarbonats als Tablette hergestellten Proben von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose zeigten gegenüber der Separierung von Natriumhydrogencarbonat in Hartgelatine-Steckkapseln eine weniger gute Stabilität (Tab. 37).

Die größte Gehaltsabnahme war bei den papierverpackten Proben festzustellen. Innerhalb eines Jahres war eine Abnahme des Glucosegehalts auf 92,8% erfolgt. Auch der Gehalt an Natriumhydrogencarbonat sank von 250 mg auf 221,4 mg und lag damit unter 90 Prozent. Die pH-Werte zeigten jedoch keine Veränderung.

Die besten Ergebnisse erbrachte die Verpackung der Proben mit PVDC-Verbundfolien bzw. Aluminiumverbundfolie. In allen drei Fällen war kein Gehaltsverlust an Glucose und Natriumhydrogencarbonat festzustellen; die pH-Werte änderten sich gegenüber dem Anfangswert von 8,20 nur unwesentlich. Bei diesen Proben waren auch keine Verfärbungen festzustellen.

Die anderen Zubereitungen zeigten mehr oder weniger intensive Farbentwicklungen, die vor allem die Tablette betrafen. Im Falle der papierverpackten Proben trat eine Verfärbung auch bei den pulverförmigen Anteilen der Rezeptur ein.

Verpackungsmaterial	Glucose [%]		Natriumhydrogencarbonat [mg]		pH-Wert	
	Lagerdauer [Monate]					
	6	12	6	12	6	12
Papier	97,3	92,8	234,9	221,4	8,30	8,24
Niederdruckpoly- äthylenfolie, 50 µm	99,9	94,1	243,7	220,4	8,18	8,17
Hochdruckpoly- äthylenfolie, 90 µm	98,7	96,2	245,1	242,4	8,23	8,15
Polypropylen- folie, 40 µm	98,9	95,9	247,4	241,7	8,20	8,15
Aluminiumver- bundfolie, 150 µm	99,4	102,0	244,7	249,4	8,17	8,21
Saranex XO 2004.23, 100 µm	96,8	99,1	245,3	244,7	8,13	8,17
PVDC-Verbundfolie 1621.08, 100 µm	99,0	100,7	246,4	242,0	8,20	8,20

Tab. 37 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts unter Separierung des Natriumhydrogencarbonats als Tablette bei 31°C/70% rel. F. in Abhängigkeit vom Verpackungsmaterial

3.5 Untersuchung von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat und Zusatz von 5% Aerosil 972

Die unter Zumischung von 5% hydrophobem Aerosil 972 hergestellten pulverförmigen Proben von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat erwiesen sich unter den vorliegenden Klimabedingungen als sehr stabil (Tab. 38).

Im Falle der Hochdruckpolyäthylenfolie als Verpackungsmaterial betrug der Gehalt an Glucose nach einem Jahr Lagerung noch 96,4%. Beim Einsatz von Papier, Niederdruckpolyäthylen-

Verpackungsmaterial	Glucose [%]	Natriumhydro- gencarbonat [mg]	pH-Wert
Papier	97,3	241,3	8,44
Niederdruckpoly- äthylenfolie, 50 µm	97,6	243,7	8,11
Hochdruckpoly- äthylenfolie, 90 µm	96,4	246,4	8,30
Polypropylen- folie , 40 µm	100,7	246,4	8,39
Aluminiumver- bundfolie ,150 µm	100,1	243,4	8,19
Saranex XO 2004.23 ,100 µm	97,3	247,8	8,26
PVDC-Verbundfolie 1621.08 ,100 µm	97,3	249,4	8,21

Tab. 38 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat und Zusatz von 5% Aerosil 972 nach einem Jahr Lagerung bei 31°C/70% rel. F. in Abhängigkeit vom Verpackungsmaterial

folie und der Polyvinylidenchlorid-Verbundfolien wurden Glucosegehalte um 97,3% registriert. Gehalte um 100% konnten bei der Polypropylenfolie sowie bei der Aluminiumverbundfolie ermittelt werden.

Der Gehalt an Natriumhydrogencarbonat lag nach einem Jahr in keinem Fall unter 96% (240 mg), wobei die papierverpackten Proben mit 241,3 mg die deutlichste Gehaltsminderung aufwiesen.

Die pH-Werte bewegten sich nach einem Jahr Lagerung zwischen 8,11 und 8,44 (Tab. 38).

Die gute Stabilität dieser Zubereitung war auch organoleptisch erkennbar. Mit Ausnahme der Papierverpackung zeigte keine der Proben eine Veränderung. Das Füllgut war nicht verbacken und noch gut fließfähig.

Im Falle der Papierverpackung war das Füllgut ebenfalls noch nicht verkrustet und frei fließend. Bei flüchtiger Betrachtung war auch keine Verfärbung feststellbar. Bei eingehender Untersuchung waren jedoch etwa 0,5 mm große, runde Bereiche zu bemerken, die hellgelb gefärbt waren ohne den Gesamteindruck einer verfärbten Probe zu ergeben.

3.6 Untersuchung von Oral Rehydration Salts in einer Zweikammerpackung

Die unter Verwendung von Glucosemonohydrat sowie wasserfreier Glucose hergestellten Oral Rehydration Salts erwiesen sich in der Zweikammerpackung als sehr stabil.

Der Gehalt an Glucose und Natriumhydrogencarbonat zeigte nach einjähriger Lagerung keine signifikante Abnahme.

Die pH-Werte lagen nach dieser Zeit zwischen 8,17 und 8,29 (Tab. 39).

Die Verwendung von wasserfreier Glucose führte zu ähnlich guten Ergebnissen (Tab. 40). In keinem Fall war nach einem Jahr ein signifikanter Abfall der Glucosekonzentration festzustellen. Die Werte für Natriumhydrogencarbonat lagen alle über 99%. Die pH-Werte bewegten sich zwischen 8,15 und 8,25.

Verfärbungen waren bei den Proben in den Zweikammerpackungen nicht zu bemerken.

Verpackungsmaterial	Glucose [%]		Natriumhydrogencarbonat [mg]		pH-Wert	
	Lagerdauer [Monate]					
	6	12	6	12	6	12
Niederdruckpoly- äthylenfolie, 50 µm	99,2	98,4	247,8	252,8	8,18	8,29
Hochdruckpoly- äthylenfolie, 90 µm	100,4	101,7	246,3	246,4	8,20	8,19
Polypropylen- folie, 40 µm	101,5	101,9	249,8	252,1	8,30	8,20
Aluminiumver- bundfolie, 150 µm	98,5	100,9	243,0	248,0	8,20	8,23
Saranex XO 2004.23, 100 µm	100,7	98,4	247,4	245,7	8,18	8,17
PVDC-Verbundfolie 1621.08, 100 µm	98,8	98,5	250,8	244,7	8,22	8,21

Tab. 39 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts in der Zweikammerpackung bei 31°C/70% rel. F. in Abhängigkeit vom Verpackungsmaterial

Verpackungsmaterial	Glucose [%]		Natriumhydrogencarbonat [mg]		pH-Wert	
	Lagerdauer [Monate]					
	6	12	6	12	6	12
Niederdruckpoly- äthylenfolie, 50 µm	100,0	98,5	246,9	249,0	8,19	8,24
Hochdruckpoly- äthylenfolie, 90 µm	98,6	101,3	247,9	249,4	8,22	8,23
Polypropylen- folie, 40 µm	99,1	99,5	248,9	254,8	8,24	8,23
Aluminiumver- bundfolie, 150 µm	99,8	98,5	245,1	248,0	8,20	8,15
Saranex XO 2004.23, 100 µm	101,5	98,8	247,0	249,6	8,22	8,21
PVDC-Verbundfolie 1621.08, 100 µm	100,9	97,7	244,4	250,8	8,19	8,17

Tab. 40 Änderung des Gehalts an Glucose und Natriumhydrogencarbonat sowie des pH-Werts von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose in der Zweikammerpackung bei 31°C/70% rel. F. in Abhängigkeit vom Verpackungsmaterial

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse bei Lagerung von Oral Rehydration Salts unter den Bedingungen der Klimazone IV

Die Stabilität von Oral Rehydration Salts wurde bei feucht-warmer Lagerung deutlich von der Wasserdampfdurchlässigkeit des Verpackungsmaterials beeinflusst.

Das Granulat der Korngröße 0,8 - 2,0 mm war lediglich in Packmaterialien geringer Wasserdampfdurchlässigkeit ein Jahr bei 31°C/70% rel. F. haltbar (Abb. 46).

Das Granulat der Korngröße 2,0 - 3,15 mm war aufgrund der langsameren Wasseraufnahme nach einem Jahr auch in weniger wasserdampfdichten Materialien noch als stabil zu bezeichnen. Bei der Papierverpackung war die Haltbarkeitsgrenze $t_{90\%}$ von Glucose jedoch schon knapp unterschritten (Abb. 47).

Oral Rehydration Salts, welche durch Separierung des Natriumhydrogencarbonats als Tablette stabilisiert wurden, waren, die Papierverpackung ausgenommen, ebenfalls in allen verwendeten Folien stabil (Abb. 46 und 47).

Die übrigen untersuchten Rezepturen wiesen nach einem Jahr Lagerung, unabhängig von der Wasserdampfdurchlässigkeit des Packmittels, eine ausreichende Haltbarkeit auf.

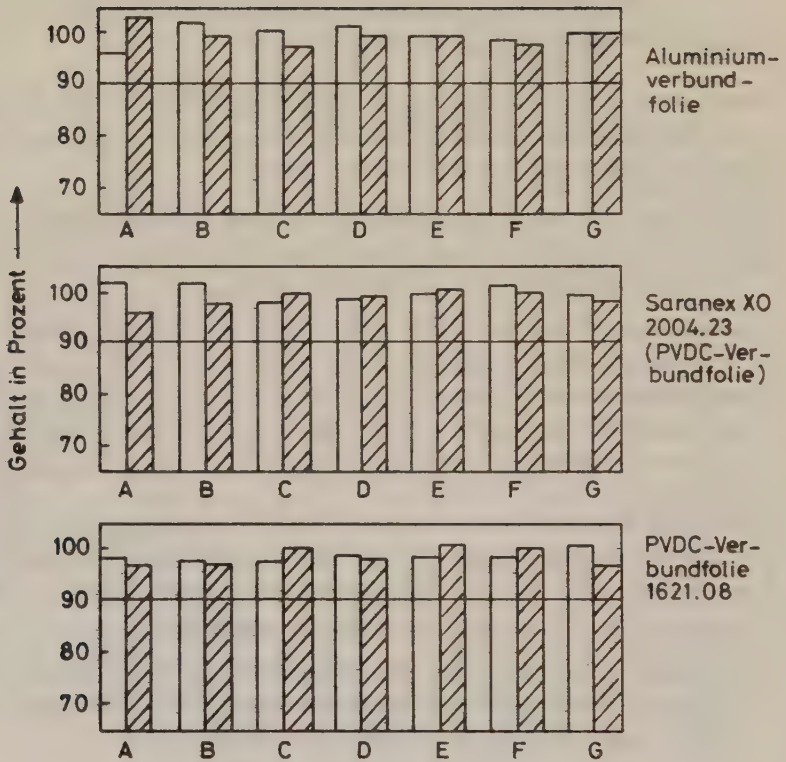


Abb. 46 Einfluß des Packmittels auf den Gehalt an Glucose $\square$ und Natriumhydrogencarbonat ▨ in unterschiedlichen Rezepturen der Oral Rehydration Salts nach einem Jahr Lagerung bei $31^{\circ}\text{C}/70\%$ rel. F.

- A: Granulat (0,8-2,0 mm) mit wasserfreier Glucose
B: Granulat (2,0-3,15 mm) mit wasserfreier Glucose
C: Pulver mit Glucosemonohydrat und 5% Aerosil 972
D: Zweikammerpackung mit Glucosemonohydrat
E: Zweikammerpackung mit wasserfreier Glucose
F: Separierung von Natriumhydrogencarbonat in einer Hartgelatine-Steckkapsel, wasserfreie Glucose
G: Separierung des Natriumhydrogencarbonats als Tablette, wasserfreie Glucose

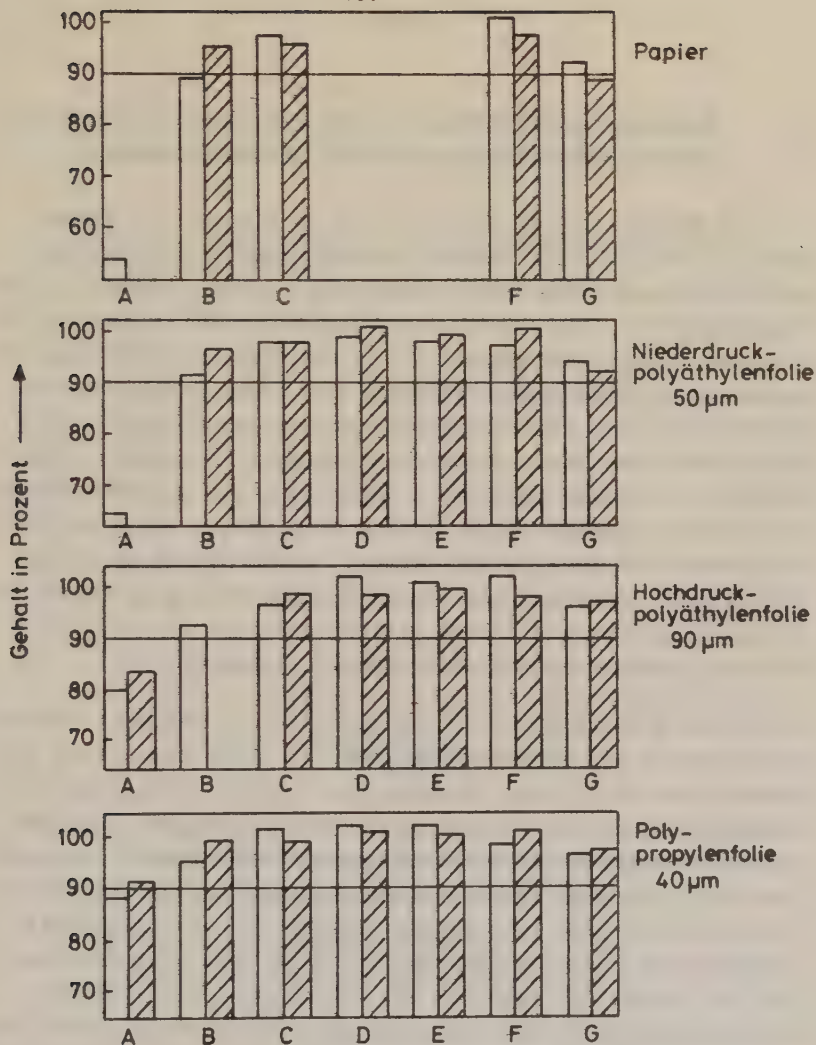


Abb. 47 Einfluß des Packmittels auf den Gehalt an Glucose und Natriumhydrogencarbonat in unterschiedlichen Rezepturen der Oral Rehydration Salts nach einem Jahr Lagerung bei 31°C/70% rel. F.

- A: Granulat (0,8-2,0 mm) mit wasserfreier Glucose
- B: Granulat (2,0-3,15 mm) mit wasserfreier Glucose
- C: Pulver mit Glucosemonohydrat und 5% Aerosil 972
- D: Zweikammerpackung mit Glucosemonohydrat
- E: Zweikammerpackung mit wasserfreier Glucose
- F: Separierung von Natriumhydrogencarbonat in einer Hartgelatine-Steckkapsel, wasserfreie Glucose
- G: Separierung des Natriumhydrogencarbonats als Tablette, wasserfreie Glucose

4. Einfluß des Packmaterials auf die Stabilität von Oral Rehydration Salts bei heißer, trockener Lagerung

Da Oral Rehydration Salts nicht nur in Ländern der Klimazone IV zur Anwendung kommen, sondern auch in solchen mit heiß-trockenem Klima (z.B. Nepal oder Burundi), erschien die Überprüfung des Einflusses der Verpackung auf die Stabilität auch bei diesen Bedingungen als notwendig. Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat sowie mit wasserfreier Glucose wurden dazu ohne weitere Rezepturabwandlung in Beuteln unterschiedlicher Wasserdampfdurchlässigkeit verpackt und bei 50°C/50% relativer Feuchte im Trockenschrank gelagert. Neben der Aluminiumverbundfolie, welche eine extrem niedrige Durchlässigkeit für Wasserdampf besitzt, wurde die 90 µm starke Hochdruckpolyäthylenfolie als Packmittel mittlerer Durchlässigkeit sowie eine einfache Papierverpackung als Material mit hoher Wasserdampfdurchlässigkeit eingesetzt.

Die weitaus beste Stabilität ergab sich bei der heiß-trockenen Lagerung mit einfachen Papiertüten. Auch nach einem Jahr Lagerung war mit einem Glucosegehalt von 98,3% noch keine signifikante Gehaltsabnahme eingetreten (Abb. 48). Die mit Aluminiumverbundfolie und Hochdruckpolyäthylenfolie verpackten Proben zeigten im krassen Unterschied dazu innerhalb des ersten Monats eine sehr rasche Abnahme des Glucosegehalts. Im Falle der Polyäthylenverpackung trat nach sieben Wochen ein Stillstand der Reaktion bei 72% Glucose ein, während sich die mit der Aluminiumverbundfolie verpackten Proben mit Glucosemonohydrat weiter zersetzten.

Auch bei Verwendung von wasserfreier Glucose zeigte die Papiertüte die besten Ergebnisse bei heiß-trockener Lagerung (Abb. 49). Am ungünstigsten erwies sich hier die Aluminiumverbundfolie, die innerhalb von 3 Monaten einen Gehaltsverlust der Glucose um 7% bewirkte.

Die Untersuchung der Zersetzung von Natriumhydrogencarbonat zeigte die gleiche Abstufung der Eignung des Verpackungsmaterials (Abb. 50).

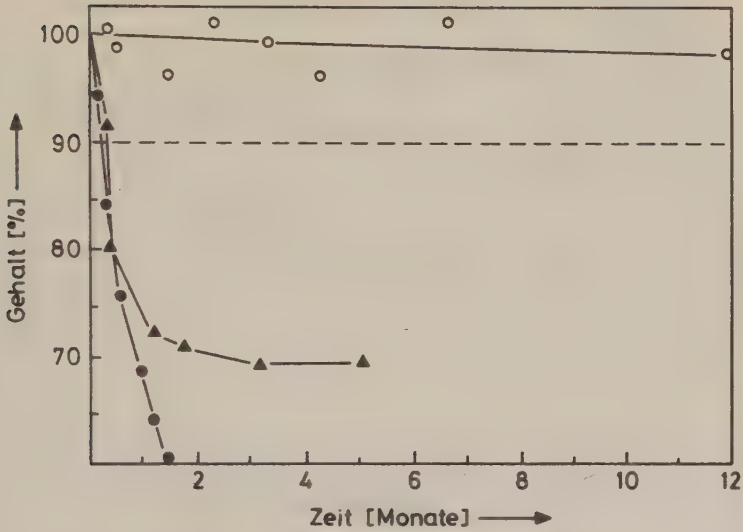


Abb. 48 Zersetzung von Glucose in pulverförmigen Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat bei 50°C in Abhängigkeit vom Verpackungsmaterial

- Aluminiumverbundfolie, 150 µm
- ▲- Hochdruckpolyäthylenfolie, 90 µm
- Papier

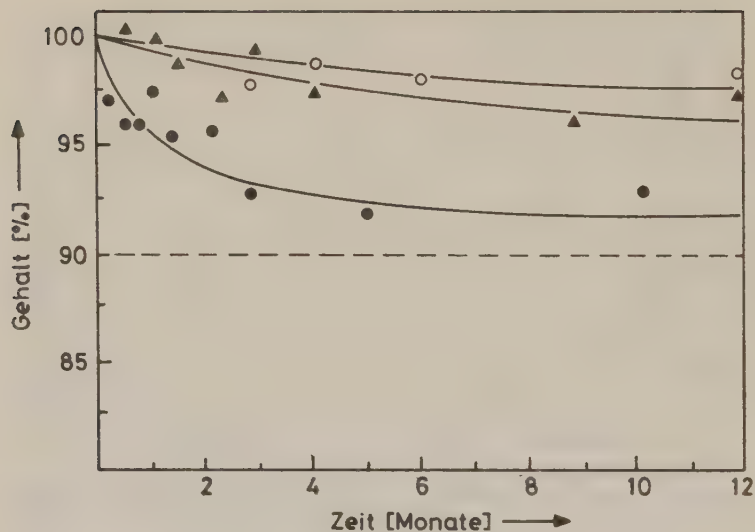


Abb. 49 Zersetzung von Glucose in pulverförmigen Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose bei 50°C in Abhängigkeit vom Verpackungsmaterial

- Aluminiumverbundfolie, 150 μm
- ▲- Hochdruckpolyäthylenfolie, 90 μm
- Papier

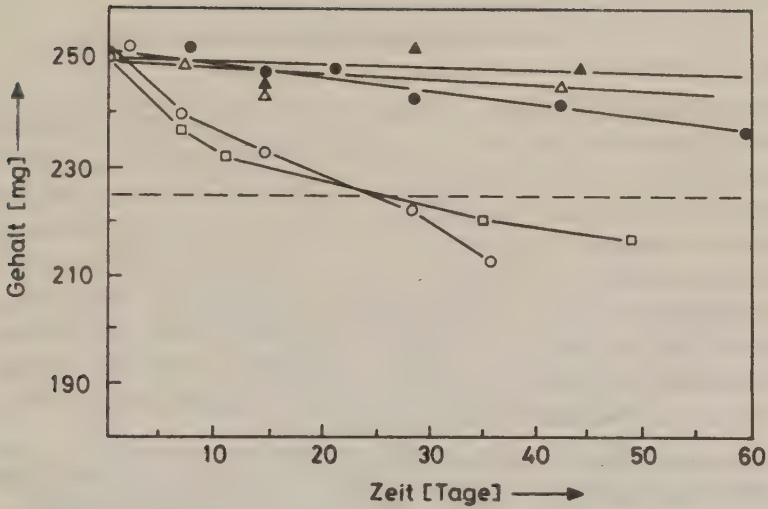


Abb. 50 Zersetzung von Natriumhydrogencarbonat in pulverförmigen Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose oder Glucosemonohydrat bei 50°C in Abhängigkeit vom Verpackungsmaterial

- ▲- wasserfreie Glucose, Polyäthylenfolie, 90 µm
- wasserfreie Glucose, Aluminiumverbundfolie, 150 µm
- Δ- Glucosemonohydrat, Papier
- Glucosemonohydrat, Polyäthylenfolie, 90 µm
- Glucosemonohydrat, Aluminiumverbundfolie, 150 µm

Papierverpackte Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat unterschieden sich in der Gehaltsabnahme des Natriumhydrogencarbonats nicht wesentlich von Proben mit wasserfreier Glucose. Innerhalb von 2 Monaten wurden nur maximal 5% Natriumhydrogencarbonat abgebaut.

Die mit Aluminiumverbundfolie oder Polyäthylenfolie verpackten Proben mit Glucosemonohydrat erreichten im Gegensatz dazu die Haltbarkeitsgrenze bereits nach 25 Tagen.

Die pH-Änderung war bei Verwendung von Glucosemonohydrat und der Polyäthylen- oder Aluminium-Verpackung am deutlichsten. In beiden Fällen war zunächst ein leichter Anstieg bemerkbar, dessen Maximum nach sieben Tagen erreicht war. Die aluminiumverpackte Probe zeigte einen pH-Wert von 8,67, die polyäthylenverpackte einen solchen von 8,45. Anschließend war eine pH-Abnahme zu verzeichnen, die nach jeweils sieben Wochen zu Werten unter 8,0 führte. Die papierverpackte Zubereitung zeigte keine vergleichbaren Änderungen. Nach einem Jahr lag der pH-Wert immer noch bei 8,11.

Die Zubereitungen von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose zeigten nur geringe pH-Verschiebungen; in keinem Fall traten pH-Werte unter 8,0 in Erscheinung.

Bei der organoleptischen Beurteilung ergaben sich die größten Unterschiede bei Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat. Die stärksten Verfärbungen traten bei den aluminiumverpackten Proben auf. Nach einer Woche war eine dunkelorange Farbe zu registrieren, welche sich nach sieben Wochen in dunkelbraun vertiefte. Die mit der Hochdruckpolyäthylenfolie abgepackten Proben zeigten nach sieben Tagen ebenfalls eine dunkelorange Farbe, die sich nach sieben Wochen in braun veränderte.

Die in Papierbeuteln abgepackten Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat waren bis zum dritten Monat der Lagerung farblos und wiesen nach vier Monaten eine blaßgelbe Farbe auf, welche auch nach einem Jahr noch festzustellen war.

Die mit wasserfreier Glucose zubereiteten Oral Rehydration Salts neigten deutlich weniger zu Verfärbungen. Die stärkste Verfärbung wurde bei den aluminiumverpackten Zubereitungen

registriert. Nach 300 Tagen waren die Proben hellgelb gefärbt. Die mit den anderen Materialien verpackten Proben wiesen nach einem Jahr erst eine blaßgelbe Farbe auf.

5. Diskussion der Ergebnisse

Die durch Konfektionierung in einer Zweikammerpackung stabilisierten Oral Rehydration Salts weisen bei Verwendung wasserfreier Glucose die erwartet gute Stabilität auf. Beim Einsatz von Glucosemonohydrat ist bei 50°C nach zwei Jahren eine Gehaltsabnahme um 4,2% feststellbar. Außerdem zeigen sich bei dieser Temperatur organoleptische Veränderungen in Form einer blaßgelben Verfärbung sowie durch das Verkleben und Feuchtwerden des Füllguts. Neben der Abnahme des Glucosegehalts ist das in Abbildung 40 dargestellte Spektrum ein deutliches Zeichen für Veränderungen in der Probe.

Das registrierte Maximum bei 282 nm sowie die Schulter bei 230 nm legen den Schluß nahe, daß sich während der Lagerung 5-Hydroxymethylfurfural gebildet hat. Daß diese Verbindung durch thermische Belastung neutraler oder saurer Glucoselösungen entstehen kann, ist bekannt (79-81). Das in der Literatur angegebene Extinktionsmaximum des 5-Hydroxymethylfurfurals schwankt zwischen 282 nm (82), 283 nm (81) und 284 nm (83,84). Neben diesem Maximum wird im Zusammenhang mit thermisch zersetzten Glucoselösungen wiederholt über ein weiteres Maximum bei 228 nm (85) oder 230 nm (83) berichtet, welches auf ein Zwischenprodukt der Bildung von 5-Hydroxymethylfurfural zurückgeführt wird (86). Diese Angaben stimmen mit den vorliegenden Ergebnissen überein. Um sicherzustellen, daß sich 5-Hydroxymethylfurfural gebildet hat, wurde die wäßrige Probelösung mittels Dünnschichtchromatographie untersucht. Aus dem Ätherextrakt der Lösung konnte die Verbindung nachgewiesen werden. Das organoleptisch festgestellte Feuchtwerden des Füllguts mit Glucosemonohydrat läßt darauf schließen, daß Kristallwasser zum Teil aus Glucosemonohydrat frei wird und

innerhalb der wasserdampfdichten Verpackung verbleibt. Die hierdurch entstehende gesättigte Glucoselösung zersetzt sich dann bei Abwesenheit des abgetrennten Natriumhydrogencarbonats thermisch und bildet das im alkalischen Milieu instabile 5-Hydroxymethylfurfural.

Da durch Versuche an Ratten belegt werden kann, daß 5-Hydroxymethylfurfural leberschädigend wirkt, erscheint es als notwendig festzustellen, ob nach zwei Jahren Lagerung bei 50°C ein kritischer Wert erreicht ist. Die nach zweijähriger Lagerung gemessene Extinktion von 0,475 ergibt unter Berücksichtigung eines molaren Extinktionskoeffizienten von $1,64 \cdot 10^4$ (87) eine Konzentration von $2,89 \cdot 10^{-5}$ Mol/l.

Eine Angabe über eine maximal zulässige Menge an 5-Hydroxymethylfurfural findet sich in einem Monographieentwurf über Standardzulassungen von Glucoseinfusionslösungen (36). In diesem Entwurf wird spektralphotometrisch auf 5-Hydroxymethylfurfural und verwandte Verbindungen geprüft. Die Extinktion der 1:12,5 verdünnten Lösung darf bei 284 nm einen Wert von 0,5 nicht übersteigen (1,00 cm Schichtdicke). Dies entspricht einer zulässigen Konzentration von $3,81 \cdot 10^{-4}$ Mol/l.

Diese Konzentration ist bei den vorliegenden Proben von Oral Rehydration Salts nach zwei Jahren bei 50°C noch nicht erreicht. Überdies ist der Grenzwert für Parenteralia festgesetzt, während Oral Rehydration Salts oral eingenommen werden.

Die nach zwei Jahren bei 50°C und Verwendung wasserfreier Glucose bestimmte Extinktion von 0,068 deutet ebenfalls auf eine, wenn auch minimale, Zersetzung hin. Die der Extinktion zugrundeliegende Konzentration von $4,15 \cdot 10^{-6}$ Mol/l erscheint angesichts der für Parenteralia vorgegebenen Menge unbedenklich.

Die Trennung der inkompatiblen Bestandteile von Oral Rehydration Salts durch die Zweikammerpackung kann bei entsprechenden Verpackungsmöglichkeiten als Mittel der Wahl zur Stabilisierung der Zubereitungen angesehen werden, da die Rezepturbestandteile ohne sonstige vorherige Bearbeitung eingesetzt werden können. Zudem ist auch die billigere wasserhal-

tige Glucose einzusetzen, wobei auch bei 50°C keine ausgeprägten Zersetzungen zu befürchten sind.

Die Untersuchungen zum Einfluß des Packmittels auf die Stabilität unterschiedlicher Rezepturen von Oral Rehydration Salts unterstreicht die Bedeutung des Verpackungsmaterials in tropischen Klimaten für die Stabilität feuchtigkeitsempfindlicher Güter. Besonders deutlich wird dies bei den granulierten Zubereitungen der Korngrößen 0,8 - 2,0 mm und 2,0 - 3,15 mm erkennbar. Die Latenzzeit bis zum Auftreten signifikanter Zersetzungen ist durch das Packmaterial bedingt, welches die Aufnahme größerer Feuchtigkeitsmengen zunächst verhindert. Erst nach einem halben Jahr scheint genügend Wasser durch das Füllgut adsorbiert zu sein, um bei einer Temperatur von 31°C eine deutliche Zersetzung auszulösen.

Beim Einsatz wasserdampfdichter Verpackungsmaterialien wird die Wasseraufnahme wirksam verhindert, so daß nur thermische Zersetzung, welche bei wasserfreier Glucose unter diesen Bedingungen relativ gering ist, eintreten kann.

Die übrigen untersuchten Rezepturen sind nach einem Jahr Lagerung bei 31°C/70% rel. F. in allen verwendeten Verpackungsmaterialien mit Ausnahme der Papiertüte als stabil zu bezeichnen.

Bemerkenswert ist das gute Abschneiden der Rezeptur mit Glucosemonohydrat und Zusatz von 5% Aerosil 972. Nach einem Jahr Lagerung unter tropischen Klimabedingungen (31°C/70% rel. F.) sind selbst die mit Papier verpackten Proben noch unverändert. Die gute Stabilität kann zum einen auf die Trennung der inkompatiblen Pulverbestandteile durch das Aerosil 972, zum anderen auf die geringe Geschwindigkeit der Wasseraufnahme zurückgeführt werden.

Ähnliche gute Ergebnisse resultieren unter diesen Belastungen bei Einsatz der Zweikammerpackung, durch welche eine totale Trennung der inkompatiblen Bestandteile der Oral Rehydration Salts zu erreichen ist. Nach einem Jahr Lagerung ist in keinem Fall eine Instabilität feststellbar. Die Wahl des Verpackungsmaterials erweist sich bei dieser Stabi-

lisierungsart im Falle der vorliegenden Folien als unerheblich. Der Einsatz einer relativ wasserdampfdurchlässigen Folie bietet den gleichen Schutz wie die Verwendung der klimadichten Aluminiumverbundfolie.

Die Stabilitätsuntersuchung von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier und kristallwasserhaltiger Glucose in unterschiedlichen Verpackungsmaterialien bei heiß-trockener Lagerung ($50^{\circ}\text{C}/50\%$ rel. F.) erbringt Ergebnisse, die den bisherigen Erfahrungen zu widersprechen scheinen.

Die Lagerung von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat in Papierbeuteln bewirkt nach einem Jahr noch keine signifikante Gehaltsabnahme. Gleiches kann bei Lagerung von Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose in der Papierverpackung festgestellt werden.

Diese Ergebnisse zeigen sehr anschaulich, daß das durch die hohe Temperatur freigesetzte Wasser aus der Verpackung herausgetrocknet wird und nicht mehr für die Zersetzungsreaktion zur Verfügung steht.

Die Hochdruckpolyäthylenfolie weist zwar eine größere Wasserdampfpermeabilität als die Aluminiumfolie auf, ist jedoch eine stärkere Barriere für Wasserdampf als Papier. Aus diesem Grunde decken sich die Ergebnisse bei Verwendung von Glucosemonohydrat nahezu mit denen in der Aluminiumverbundfolie. Die Permeation des Wasserdampfs erfolgt zu langsam, um die Zersetzung, welche bei 50°C schnell erfolgt, deutlich herabsetzen zu können. Erst nach sieben Wochen ist genügend Wasser durch die Folie nach außen permeiert, um die Zersetzungsgeschwindigkeit merklich zu senken. Es kommt durch den Wasserverlust zu einer Gleichgewichtseinstellung oder starken Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit. Im Falle der Aluminiumverbundfolie bleibt das freigesetzte Wasser innerhalb der Verpackung und führt zu einem feucht-warmen "Mikroklima", in welchem die Zersetzung ungehindert fortschreiten kann.

Angeichts dieser Ergebnisse kann für Länder mit heißem, trockenem Klima im Gegensatz zu tropischen Ländern mit feucht-warmen Klimabedingungen der Einsatz einer einfachen Papier-

verpackung vorteilhaft sein. Hierbei muß sichergestellt sein, daß die in Einzeldosen abgepackten Proben vor Wasser in Form von Tau oder Regen ausreichend geschützt sind.

Da sich der stabilitätsmindernde Einfluß des Kristallwassers bei dieser Verpackung nicht bemerkbar macht, kann das billigere Glucosemonohydrat für die Herstellung der Oral Rehydration Salts eingesetzt werden.

Bei Einsatz einer Papierverpackung ist jedoch zu bedenken, daß auch bei heiß-trockenen Klimabedingungen durch Abkühlung relative Feuchten über 75% möglich sind, die eine Wasseraufnahme zur Folge haben. Das in die Verpackung eingedrungene Wasser kann jedoch unter Umständen bei Anstieg der Temperatur wieder herausgetrocknet werden, so daß Zersetzungen nur in geringem Umfang zu befürchten sind.

V. Möglichkeiten einfach durchführbarer Stabilitätskontrollen von Oral Rehydration Salts unter Bedingungen von Ländern der Dritten Welt

Als einfachste Kontrollmöglichkeit der Stabilität von Oral Rehydration Salts eignet sich die bei ihrer Abbaureaktion auftretende Verfärbung.

Unter der Voraussetzung einer Korrelierbarkeit mit der Abnahme des Glucosegehalts wird eine näherungsweise organoleptische Gehaltsbestimmung ohne Zuhilfenahme von Laboreinrichtungen praktikabel.

Weitere Aussagen über den Erhaltungszustand der Oral Rehydration Salts sind mittels Bestimmung des pH-Werts möglich, da bei der Zersetzung der Glucose über die Bildung saurer Zerfallsprodukte eine pH-Verschiebung in den sauren Bereich eintritt.

Die Zersetzung des Natriumhydrogencarbonats kann umgekehrt über gebildetes Natriumcarbonat durch einen Anstieg des pH-Werts angezeigt sein.

Wie bereits an anderer Stelle erwähnt wurde, tritt in Verbindung mit der Zersetzung der Glucose ein Karamelgeruch auf. Dieser verändert sich bei fortschreitender Zersetzung, ist jedoch schwer zu charakterisieren.

Eine Zuordnung zu bestimmten Gehaltswerten ist deshalb nicht möglich.

1. Korrelation der Verfärbung mit dem Glucosegehalt der Oral Rehydration Salts

Für diese Untersuchung wurden alle Proben mit homogener Verfärbung herangezogen.

Zwischen der Farbstufe und dem ermittelten Glucosegehalt waren folgende Übereinstimmungen nachweisbar (Abb. 51):

In dem für die Stabilitätskontrolle besonders wichtigen Bereich bis zu einer zehnprozentigen Zersetzung der Glucose be-

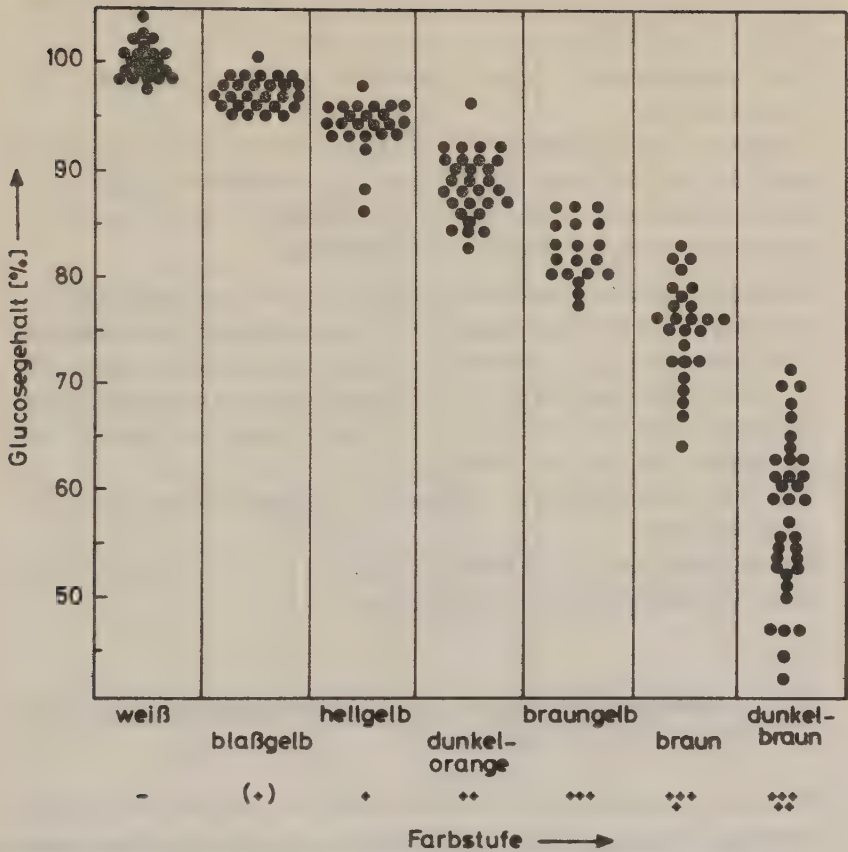


Abb. 51 Abhängigkeit der Farbstufe vom Glucosegehalt in Oral Rehydration Salts bei erhöhten Temperaturen (30°, 40° und 50°C)*

* Jeder Punkt der Abbildung entspricht dem Gehaltswert einer homogen verfärbten Untersuchungsprobe. Inhomogene Proben wie Granulate oder Oral Rehydration Salts, welche durch Separierung des Natriumhydrogencarbonats in Hartgelatine-Steckkapseln oder als Tablette stabilisiert waren, wurden in die Untersuchung nicht einbezogen.

standen nur geringe Schwankungsbreiten des Gehalts für die jeweilige Farbstufe.

Weiß erscheinende Proben wiesen Glucosegehalte zwischen 98 und 102% auf.

Proben mit blaßgelber Farbe zeigten Gehaltswerte zwischen 95 und 99%. Als hellgelb beurteilte Oral Rehydration Salts besaßen in der Regel noch einen Glucosegehalt über 92% und waren damit noch als stabil zu bezeichnen.

Bei den folgenden Farbstufen nahm die Schwankungsbreite zu. Bei den Farben Dunkelorange und Braungelb war eine Abschätzung des Gehalts in Grenzen von etwa 10% möglich. Dabei charakterisierte die Farbe Dunkelorange Gehalte zwischen etwa 83 - 92%, während eine braungelbe Verfärbung bei etwa 79 - 86% Restgehalt an Glucose auftrat.

Die Gehaltsbereiche von Proben mit brauner Farbe lagen bei etwa 67 - 82%.

Dunkelbraun verfärbte Proben traten bei einem Restgehalt von etwa 70% und weniger an Glucose auf.

2. Anwendung des pH-Werts als Stabilitätskriterium für Oral Rehydration Salts

Über die Erfassung der pH-Werte stabiler Proben von Oral Rehydration Salts (Gehalt an Glucose und Natriumhydrogencarbonat mindestens 90%) wurde untersucht, ob diese Werte Rückschlüsse auf die Haltbarkeit zulassen (Abb. 52).

Es wurden dazu alle Proben der vorliegenden Untersuchung ausgewertet. Ausgenommen blieben die mit Celluloseacetatphthalat überzogenen Granulate, welche aufgrund der Instabilität des Überzugsmaterials niedrigere pH-Werte aufwiesen.

Die größte Häufung ergab sich mit 61 Proben bei pH 8,20. Bei 50 stabilen Oral Rehydration Salts betrug der pH-Wert 8,15. 42 Proben lagen bei pH 8,175. Die Häufigkeit nahm dann nach beiden Seiten ab.

Eine deutliche Grenze bildete in Richtung des sauren Bereichs

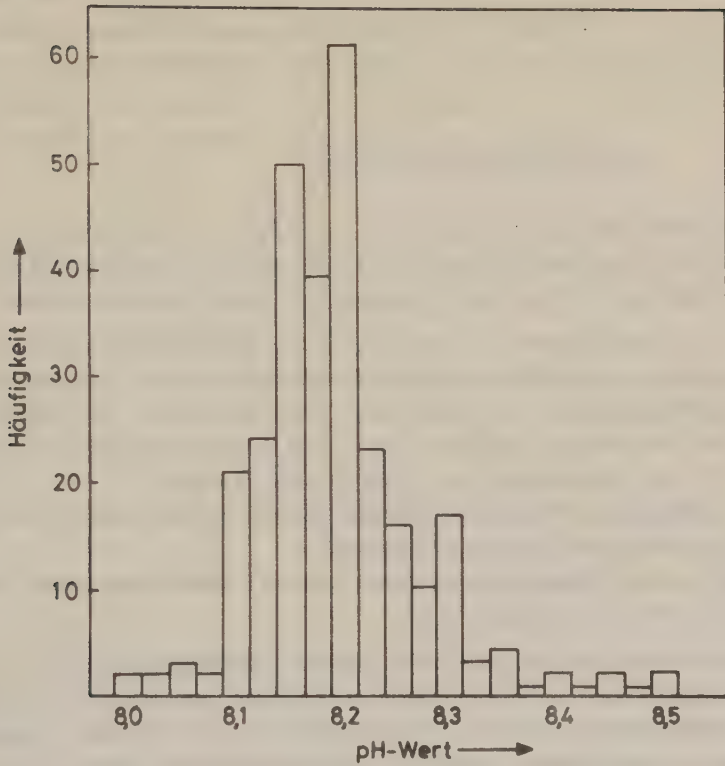


Abb. 52 Häufigkeitsverteilung des pH-Werts von gebrauchsfertigen Lösungen von Oral Rehydration Salts mit mindestens 90% Gehalt an Glucose und Natriumhydrogencarbonat

der pH-Wert 8,10, zum alkalischen Bereich hin der pH-Wert 8,30.

pH-Werte unterhalb 8,0 und oberhalb 8,5 konnten in keinem Fall bei stabilen Proben festgestellt werden.

3. Diskussion der Ergebnisse

Wie die vorliegenden Befunde zeigen, ist es möglich, mit Hilfe einer rein organoleptischen Beurteilung eine Stabilitätskontrolle der Oral Rehydration Salts durchzuführen.

Weiß erscheinende Proben sind unter Berücksichtigung der Signifikanzgrenze der Glucosebestimmungsmethode, die bei einer Dreifachanalyse bei 2,5% liegt, als unzersetzt zu betrachten. Eine blaßgelbe Verfärbung der Oral Rehydration Salts deutet auf eine Zersetzung von etwa 5% Glucose hin.

Als hellgelb beurteilte Zubereitungen weisen noch einen Glucosegehalt von mehr als 90% auf.

Bei einer dunkelorange Farbe ist mit Gehaltsabnahmen größer als 10% zu rechnen.

Von Bedeutung ist die recht genaue Abschätzbarkeit des Gehalts im Bereich von 92 bis 100%. Dabei kann zwischen hellgelb und dunkelorange so gut unterschieden werden, daß auch ungeübte Betrachter diese organoleptische Stabilitätsprüfung ohne Schwierigkeiten durchführen können.

Durch Bestimmung des pH-Werts von gebrauchsfertigen Lösungen der Oral Rehydration Salts können Instabilitäten ebenfalls erkannt werden.

pH-Werte unter 8,0 und über 8,5 lassen auf zersetzte Zubereitungen schließen. Als Einschränkung ist jedoch bei dieser Prüfung zu berücksichtigen, daß Proben mit pH-Werten zwischen 8,0 und 8,5 nicht zwangsläufig stabil sind. Durch die gegenläufige pH-Veränderung, bedingt durch die thermische Zersetzung des Natriumhydrogencarbonats und die Zersetzung der Glucose, könnten in bestimmten Fällen auch bei instabilen Proben pH-Werte in diesem Bereich auftreten.

In diesem Zusammenhang ist auch die von der WHO herausgegebene "Draft Specification for Oral Rehydration Salts" bemerkenswert (88), in welcher pH-Werte von 6,0 bis 8,8 für die gebrauchsfertige Lösung zugelassen sind. Während der obere Grenzwert den Ergebnissen nicht widerspricht, erscheint die Zulassung von pH-Werten bis 6,0 als zu weitgehend.

VI. Vorschläge für die Herstellung und Stabilitätskontrolle von Oral Rehydration Salts unter Arbeitsbedingungen in Ländern der Dritten Welt

1. Verarbeitungsräume

Die Bestandteile der Oral Rehydration Salts können nach den vorliegenden Untersuchungen bei relativen Feuchten über 75% merklich Wasserdampf aufnehmen. Wenn das aufgenommene Wasser durch eine klimadichte Verpackung in der Zubereitung eingeschlossen wird, muß besonders bei erhöhten Temperaturen mit einer schnellen Zersetzung gerechnet werden. Die relative Feuchte in den Verarbeitungsräumen sollte deshalb nach Möglichkeit 75% nicht übersteigen.

Die Verarbeitung der Bestandteile der Oral Rehydration Salts sollte aus diesem Grunde außerdem rasch erfolgen. Eine Lagerung von unverpackten Zwischenprodukten ist zu vermeiden.

2. Ausgangsmaterialien

Für die Herstellung der Oral Rehydration Salts ist die Verwendung möglichst wasserfreier Ausgangsmaterialien dringend erwünscht.

Bei Verwendung von Bulkware sollte der Wassergehalt bekannt sein. Ein Einsatz von Trocknungsmitteln bei Transport und Lagerung ist empfehlenswert.

3. Packmittel

Als Primärpackmittel für Oral Rehydration Salts sind bei tropischen Klimabedingungen möglichst wasserdampfundurchlässige Materialien zu verwenden. Nach den vorliegenden Untersuchungen erscheinen Aluminiumverbundfolie und Polyvinylidenchlorid-Verbundfolien als geeignet.

In Ländern mit einem heißen, trockenen Klima können Oral Re-

hydration Salts unter Umständen auch in einfache Papiertüten abgepackt werden. Ein möglicher Anstieg der relativen Feuchte bei starken Temperaturschwankungen und eine damit verbundene Aufnahme von Wasser muß jedoch bedacht werden oder auszuschließen sein.

4. Maßnahmen zur Stabilisierung der Oral Rehydration Salts

Eine empfehlenswerte Stabilisierungsmethode stellt die Verwendung einer Zweikammerpackung dar.

Das Produkt bildet dabei funktionell eine Einheit. Durch den Aufbau der Verpackung können Anwendungsfehler vermieden werden. Für die Herstellung der Zweikammerpackung kann auch einfache Polyäthylenfolie verwendet werden.

Durch Separierung des Natriumhydrogencarbonats in einer Hartgelatine-Steckkapsel kann ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Haltbarkeit erreicht werden. Dabei können bereits fertig gefüllte Kapseln bezogen werden, die anschließend der unproblematischen Mischung aus Glucose, Natriumchlorid und Kaliumchlorid zuzusetzen sind.

Auch andere Formen der Separierung, z.B. von Natriumhydrogencarbonat als Tablette, vermögen die Stabilität zu verbessern.

Eine Zumischung von 5% Aerosil 972 stabilisiert die Oral Rehydration Salts gleichfalls sehr gut. Die verminderte Geschwindigkeit der Wasseraufnahme bei höheren relativen Feuchten und die verbesserte Fließfähigkeit der Pulvermischung sind zusätzliche Vorteile bei der Herstellung und Abpackung der Oral Rehydration Salts.

5. Lagerungsbedingungen

Aufgrund der vorliegenden Untersuchung sind Lagertemperaturen von mehr als 40°C soweit möglich zu vermeiden. Dies gilt in verstärktem Maße für Zubereitungen, welche Glucosemonohydrat enthalten.

Bei Verwendung wasserfreier Glucose sind kurzzeitige Temperaturbelastungen von 50°C tolerierbar.

Bei Einsatz von wasserdampfdichten Primärpackmitteln spielt die relative Feuchte der Umgebung während der Lagerung keine entscheidende Rolle. Bei Verwendung weniger klimadichter Packmittel sollte die Lagerung bei relativen Feuchten unter 75% erfolgen. Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose sind in besonderem Maße gefährdet, da hier eine rasche Wasseraufnahme möglich ist.

6. Stabilitätskontrolle

Die gute Korrelierbarkeit von Glucosegehalt und Verfärbung ermöglicht eine Beurteilung der Stabilität der Oral Rehydration Salts durch eine einfache organoleptische Prüfung (Tab. 41).

Farbstufe	Farbe	Glucosegehalt
-	keine Verfärbung	100%
(+)	bläßgelb bis gelbweiß	95 - 99%
+	hellgelb	92 - 98%
++	orange bis dunkelorange	möglicherweise < 90%

Tab. 41 Stabilitätsbeurteilung von Oral Rehydration Salts durch organoleptische Prüfung der pulverförmigen Zubereitung

Eine weitere Aussage über die Stabilität ist durch Bestimmung des pH-Werts in der gebrauchsfertigen Lösung möglich. pH-Werte unter 8,0 und über 8,5 lassen auf eine Zersetzung der Glucose oder des Natriumhydrogencarbonats von mehr als 10% schließen.

C. Experimenteller Teil

I. Analytische Bestimmungen

1. Bestimmung der Glucose

Geräte und Materialien

Spektralphotometer PMQ II; Fa. Zeiss, Oberkochen.

Quarzküvetten, Schichtdicke $d = 10$ mm; Fa. Hellma, Müllheim.
Gluko-quant[®] Testkombination; Fa. Boehringer Mannheim GmbH,
Mannheim.

Eppendorf Varipette 100-1000 μ l; Fa. Eppendorf, Eppendorf.

Meßprinzip

Die Bestimmungsmethode basiert auf dem Enzym Hexokinase, welches die Umsetzung von Glucose in Glucose-6-phosphat katalysiert. Bei dieser Reaktion wird Adenosintriphosphat (ATP) verbraucht. Durch Kopplung an eine Dehydrogenasereaktion ist eine spektralphotometrische Auswertung möglich. Durch die spezifische Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase wird das gebildete Glucose-6-phosphat in Gluconat-6-phosphat umgesetzt, wobei ein Molekül Nicotinamid-adenin-dinucleotidphosphat (NADP) reduziert wird.

Die spektralphotometrische Auswertung beruht darauf, daß reduzierte Nicotinamid-adenin-dinucleotide ein Maximum zwischen 338,5 und 340,5 nm aufweisen, während die oxidierten Formen keine Absorption in diesem Bereich zeigen (Abb. 53).

Eine Auswertung wird durch einfache Messung der Extinktionszunahme bei 340 nm möglich.

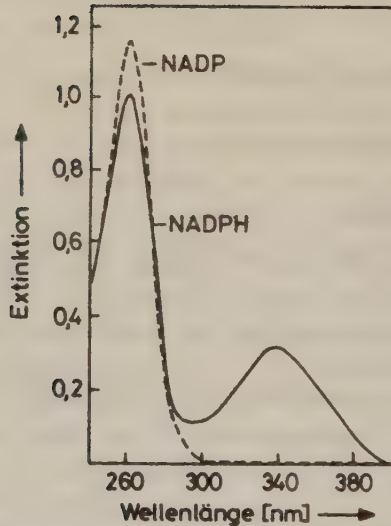


Abb. 53 Absorptionsspektrum von Nicotinamid-adenin-dinucleotidphosphat in 0,1 mol Triäthanolaminpuffer, pH 7,6. Vergleich zwischen reduzierter (NADPH) und oxidierte (NADP) Form (89)

Durchführung der Messungen

Die Reagenzien wurden entsprechend den Angaben des Herstellers (90) im Kühltank aufbewahrt. Aus Kostengründen wurde bei den Bestimmungen nur die Hälfte der vom Hersteller angegebenen Reagenzmengen für eine Analyse verwendet. Die Bestimmung wurde nach folgendem Schema durchgeführt:

Der Inhalt eines Probenbeutels wurde mit destilliertem Wasser im Meßkolben auf 100,0 ml aufgefüllt. Die Prüflösung wurde anschließend im Verhältnis 1:100 verdünnt.

In eine Quarzküvette von 10 mm Schichtdicke wurden 1,00 ml Reagenz 1 (Puffer, NADP, ATP), 1,00 ml destilliertes Wasser und 0,10 ml der verdünnten Prüflösung pipettiert.

Nach Durchmischung des Ansatzes wurde die Extinktion bei 340 nm gegen Luft bestimmt (E_1).

Anschließend wurde dem Ansatz 0,01 ml Reagenz 2 (Hexokinase, Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase) zugesetzt. Nach Durchmischung und einer Inkubationszeit von 3 Minuten wurde wiederum die Extinktion bei 340 nm gemessen (E_2).

Die Differenz der Extinktionswerte ($E_2 - E_1$) war für die Berechnung des Gehalts maßgebend.

Die optimale Inkubationszeit wurde durch Registrierung der Extinktionszunahme gegen Luft mittels eines schreibenden Spektralphotometers ermittelt. Die Messungen wurden bei Raumtemperatur (20 - 25°C) durchgeführt. Nach drei Minuten war der Extinktionsendwert erreicht (Abb. 54).

Eichgerade

Eichlösungen im relevanten Konzentrationsbereich von 2200 mg - 0 mg Glucose/100 ml wurden nach dem oben angegebenen Schema untersucht. Neben der Glucose enthielten die Eichlösungen jeweils 350 mg Natriumchlorid, 150 mg Kaliumchlorid und 250 mg Natriumhydrogencarbonat (Tab. 42).

Glucose [mg/100 ml]	Extinktions- differenz (ΔE)
22	0,366
20	0,333
18	0,304
16	0,269
14	0,242
10	0,171
0	0,000

Tab. 42 Wertepaare der Eichgerade für die Glucosebestimmung (Hexokinase-methode)

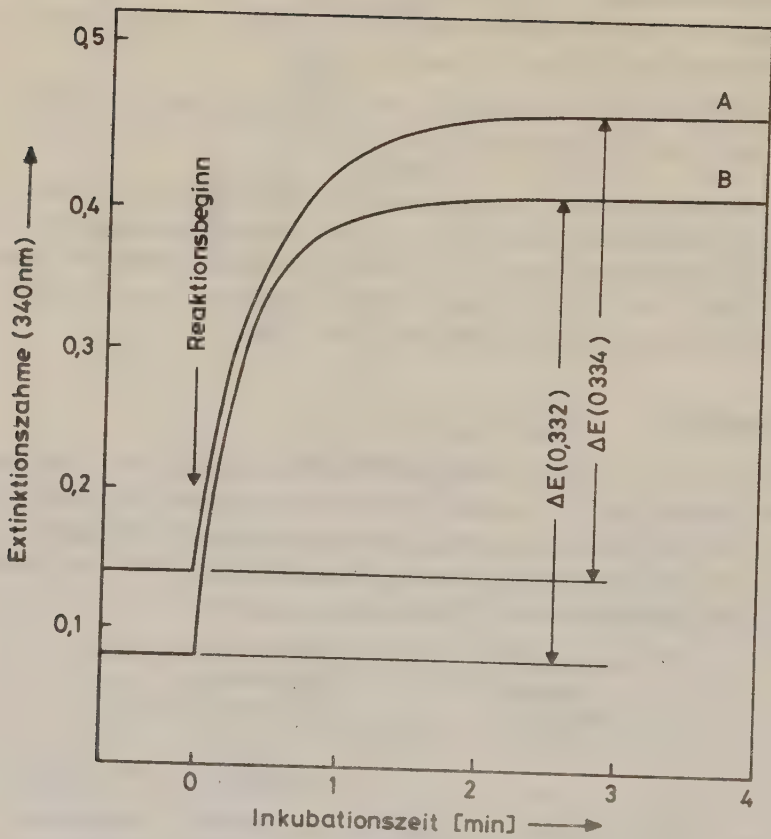


Abb. 54 Extinktionszunahme von Reaktionsansätzen mit 20 mg Glucose/100 ml

Kurve A: Voller Reagenzienansatz

Kurve B: Halber Reagenzienansatz

Die ermittelten Extinktionsdifferenzen ergaben, gegen die Konzentration von Glucose aufgetragen, eine Gerade mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,9996 und einer Steigung von 60,056.

Unter Vernachlässigung des Achsenabschnitts (-0,17) und Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors 100 wurde die Glucosekonzentration in mg/100 ml nach folgender Gleichung ermittelt:

$$\text{Glucose [mg/100 ml]} = 6005,6 \cdot \Delta E$$

Reproduzierbarkeit

Zehn Proben, bestehend aus 2000 mg wasserfreier Glucose, 350 mg Natriumchlorid, 150 mg Kaliumchlorid und 250 mg Natriumhydrogencarbonat in 100,0 ml wurden untersucht (Abb. 55).

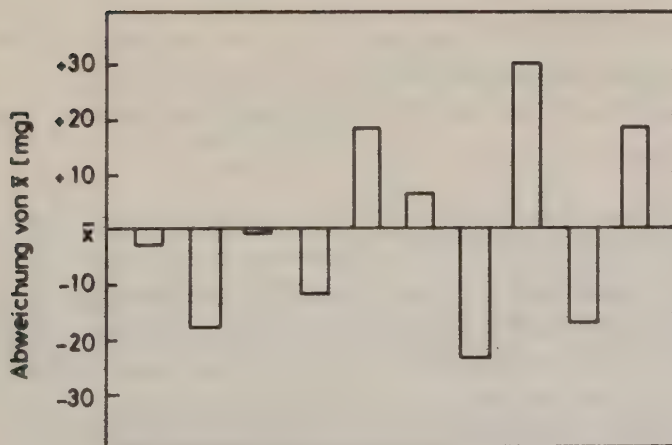


Abb. 55 Abweichung der ermittelten Glucosemenge vom Mittelwert bei zehn Bestimmungen

Der Mittelwert der zehn Bestimmungen betrug 1999,56. Die relative Standardabweichung lag bei 0,91%. Bei einer Dreifachbestimmung waren Abweichungen von 2,5% statistisch signifikant (95% Irrtumswahrscheinlichkeit).

Da Mischungen der Bestandteile von Oral Rehydration Salts mit hydrophobem Aerosil 972 in einem 100 ml-Meßkolben nicht exakt aufzufüllen sind, wurde die Bestimmung dieser Proben abweichend von der beschriebenen Methode durchgeführt.

Der Inhalt eines Probenbeutels wurde in einen 200 ml-Rundkolben überführt und mit 100,00 ml Wasser versetzt. Anschließend wurde der Ansatz 3 min mit einem Magnetrührer gemischt und durch ein Leinentuch kolliert. Relative Standardabweichung und Mittelwert zeigten keine wesentlichen Abweichungen von der normalerweise durchgeführten Bestimmung.

2. Bestimmung des Natriumhydrogencarbonats

Geräte und Materialien

Potentiograph Methrom E 536, Dosimat Methrom E 535, Einstabmeßkette Methrom EA 120; Fa. Methrom, Herisau, Schweiz. Eichpuffer pH 7, pH 2; Fa. Pusl, München.

Durchführung der Messungen

Die Bestimmung des Natriumhydrogencarbonats erfolgte durch potentiometrische Titration. Da das Gerät mit einer Einrichtung zur Registrierung der 1. Ableitung ausgestattet war, wurde zur Endpunktsbestimmung das Maximum dieser Ableitung herangezogen. Untersucht wurden jeweils 25,00 ml der nach 1. hergestellten Prüflösung. Es wurde jeweils eine Dreifachbestimmung vorgenommen.

Geräteeinstellung (E 536): Autocontrol 4; Dosierungsgeschwindigkeit 10 min/20 ml; Papiergeschwindigkeit 400 mm/20 ml;
 $\frac{dU}{d Vol}$ (1. Ableitung).

Geräteeinstellung (E 535): Rührmotor Stufe 2; Bürette 20 ml.

Der Potentiograph wurde zu Beginn jeder Untersuchungsserie mit den Pufferlösungen pH 7,0 und 2,0 geeicht.

Eichgerade

Untersuchungsproben mit jeweils 80, 160, 240 und 320 mg Natriumhydrogencarbonat in 100 ml wurden in Gegenwart von 2000 mg Glucose, 350 mg Natriumchlorid und 150 mg Kaliumchlorid nach der oben beschriebenen Methode untersucht. Jeweils 25 ml der Lösung wurden titriert (Tab. 44).

Natriumhydrogen- carbonat [mg/25 ml]	Verbrauch an 0,1N Salzsäure [ml]
20	2,43
40	4,80
60	7,14
80	9,51

Tab. 43 Wertepaare der Eichgerade von Natriumhydrogencarbonat bei potentiometrischer Titration (25 ml Probelösung; Mittelwert aus drei Bestimmungen)

Die Wertepaare ergaben eine Gerade mit einer Steigung von 8,43 und einem Achsenabschnitt von -0,25. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,99998. Unter Vernachlässigung des Achsenabschnitts war die Berechnung der Natriumhydrogencarbonatkonzentration in mg/100 ml durch folgende Gleichung möglich:

$$\text{Natriumhydrogencarbonat} = 4 \cdot 8,43 \cdot \text{Verbrauch } 0,1N \text{ HCl [ml]} \\ \text{[mg/100 ml]}$$

Reproduzierbarkeit

Eine Probe, bestehend aus 2000 mg Glucose, 350 mg Natriumchlorid, 150 mg Kaliumchlorid und 250 mg Natriumhydrogencarbonat in 100,0 ml wurde zehnmal bestimmt (Abb. 56).

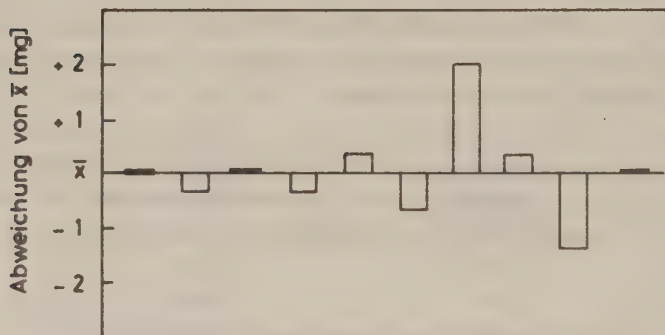


Abb. 56 Abweichung der ermittelten Konzentration an Natriumhydrogencarbonat vom Mittelwert bei zehn Bestimmungen

Der Mittelwert aus zehn Bestimmungen betrug 251,6 mg, die relative Standardabweichung der Methode lag bei 0,35%.

Anmerkung zur Methode

Während eine Bestimmung des Natriumhydrogencarbonats in unzersetzter Lösung mit der beschriebenen Methode einfach durchführbar war, verflachte das anfänglich scharfe Maximum der 1. Ableitung mit zunehmender Zersetzung der Glucose. Da dieser Vorgang jedoch erst bei einem Glucoseabbau von weit mehr als 10% deutlich in Erscheinung trat, konnte auf eine Verbesserung der Analysenmethode verzichtet werden.

3. Messung des pH-Werts

Geräte und Materialien

pH-Meter Methrom E 632, Einstabmeßkette Methrom EA 120;

Fa. Methrom, Herisau, Schweiz.

Eichpuffer pH 7,0 und 9,0; Fa. Pusl, München.

Durchführung der Messungen

Vor Versuchsbeginn wurde das pH-Meter mit den Standardpufferlösungen pH 7,0 und 9,0 geeicht. Der pH-Wert wurde in der gebrauchsfertigen Lösung der Oral Rehydration Salts bestimmt.

4. Registrierung der UV-Spektren

Geräte und Materialien

Schreibendes Spektralphotometer Beckman Mod. 25; Fa. Beckman, München.

Quarzküvetten, d = 10 mm; Fa. Hellma, Müllheim.

Durchführung der Messungen

Verfärbte Proben wurden im Bereich von 200 - 500 nm untersucht. Die entsprechend ihrer Absorption verdünnte Probelösung wurde in 10 mm dicken Quarzküvetten gegen Wasser als Blindwert gemessen.

Schreibergeschwindigkeit : 2 Inch/min

Monochromatorgeschwindigkeit: 100 nm/min

5. Bestimmung des Wassergehalts

Geräte und Materialien

Karl-Fischer-Titrator Methrom E 633; Fa. Methrom, Herisau, Schweiz.

Methanolische Pyridin-SO₂-Lösung, methanolische Jodlösung, wasserfreies Methanol, Di-Natriumtartrat-2-Hydrat; Fa. Merck, Darmstadt.

Durchführung der Bestimmungen

Zu Beginn jeder Untersuchungsserie wurde der Titer des Karl-Fischer-Reagenzes mittels Di-Natriumtartrat-2-Hydrat (Wassergehalt 15,66%) bestimmt. Nach Vorlage von 20 ml wasserfreiem Methanol wurde zunächst bis zum Endpunkt titriert, um das durch das Methanol und die Luftfeuchte in das Reaktionsgefäß eingebrachte Wasser zu entfernen. Dann wurde die genau gewogene Probe zugegeben und titriert. Der Endpunkt war erreicht, wenn die durch Depolarisation der Doppelplatinelektrode am Endpunkt bewirkte Spannungsänderung für 20 Sekunden anhielt (Stopverzögerung = 20).

Das zur Vorlage verwendete Methanol wurde mit einem Molekularsieb wasserfrei gehalten.

Anmerkung zum Wassergehalt in Natriumhydrogencarbonat

Der Wassergehalt des in Oral Rehydration Salts eingesetzten Natriumhydrogencarbonats konnte durch die oben aufgeführte Methode nicht direkt bestimmt werden (91).

Eine Wassergehaltsbestimmung war jedoch verzichtbar, da freifließendes Natriumhydrogencarbonat verwendet wurde und aus der Literatur bekannt war, daß in diesem Fall ein Wassergehalt < 0,1% vorliegen muß (91).

Das über Natriumhydrogencarbonat in die Probe eingebrachte Wasser betrug somit nur maximal 0,25 mg (0,009% berechnet auf das Gesamtgewicht der Probe) und konnte deshalb vernachlässigt werden.

Mit der oben beschriebenen Methode wurden folgende Ergebnisse erhalten (Tab. 44 und 45):

Substanz	Einzelwerte [%]			Mittelwert [%]
Glucose, wasserfrei, Merck, Ch.-B. 9652830	0,07	0,093	0,08	0,08
Granulat aus wasser- freier Glucose, Ch.-B. 9652830	0,15	0,12	0,10	0,12
Glucosemonohydrat, Merck, Ch.-B. 0095972	9,26	9,31	9,34	9,30
Natriumchlorid, Fluka, Ch.-B. 212006	0,02	0,02	0,03	0,023
Kaliumchlorid, Fluka, Ch.-B. 60132	0,18	0,13	0,14	0,15
Kartoffelstärke	9,54	10,14	9,27	9,63

Tab. 44 Wassergehalt verschiedener Wirk- und Hilfsstoffe von Oral Rehydration Salts (Karl-Fischer-Titration)

Glucose	Einzelwerte [%]			Mittelwert [%]
A	0,45	0,56	0,49	0,50
B	1,66	1,55	1,51	1,57
C	3,09	3,22	3,19	3,16
D	4,67	5,18	4,95	4,93
E	6,94	6,78	6,88	6,87
F	9,58	9,39	9,56	9,51

Tab. 45 Glucoseproben mit unterschiedlichem Wassergehalt zur Untersuchung des Einflusses der Ausgangsfeuchte auf die Zersetzung der Oral Rehydration Salts

6. Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit der Folienbeutel

Geräte und Materialien

Analysenwaage Modell 2432; Fa. Sartorius, Göttingen.

Trockenschrank Tv 50 u; Fa. Memmert, Schwabach.

Niederdruckpolyäthylenfolie, 50 µm; Fa. Wacker-Chemie, München.

Hochdruckpolyäthylenfolie, 90 µm; Fa. Hoechst AG, Frankfurt.

Polypropylenfolie (Trespaphan® GND), 40 µm; Fa. Kalle, Wiesbaden.

Aluminiumverbundfolie (Alfopac®), 150 µm; Fa. Brangs + Heinrich, Eschborn.

PVDC-Verbundfolie (Saranex® XO 2004.23), 100 µm, PVDC-Verbundfolie (Experimental Plastic Film 1621.08), 100 µm; Fa. Dow Chemical Europe, Horgen, Schweiz.

Durchführung der Untersuchung

Die Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit der Folienbeutel wurde über die Gewichtszunahme von eingesiegelten Blaugelfüllungen durchgeführt.

Die Folien wurden zu Beuteln der Abmessung 6,0 x 6,0 cm verarbeitet und mit je 4,00 g regeneriertem Blaugel (4 Stunden bei 140°C) gefüllt. Von jedem Folienmaterial wurden sechs entsprechende Beutel hergestellt. Zur Bestimmung der Feuchtigkeitsaufnahme der Folien wurde von jedem Material noch ein Beutel ohne Blaugel hergestellt.

Die Probenbeutel wurden bei 31°C und 70% relativer Feuchte unter den Bedingungen der Klimazone IV gelagert und in zeitlichen Abständen auf Gewichtsveränderungen untersucht.

7. Bestimmung der Verfärbung von Oral Rehydration Salts

Material

Farbtafeln aus Taschenlexikon der Farben, Kornerup. A. und J.H. Wanscher; Musterschmidt-Verlag, Zürich, Göttingen 1961.

Durchführung der Bestimmungen

Die für die Bestimmung der Verfärbung herangezogenen Farbtafeln boten die Möglichkeit 1440 Farbnuancen zu unterscheiden. In Verbindung mit der Angabe von 600 Farbnamen wären diese Farbtafeln zur Festlegung und Bezeichnung von Farbnuancen mit hinreichender Genauigkeit geeignet.

Für die Durchführung der Farbbestimmungen war eine geeignete Beleuchtung wichtig. Die Betrachtung durfte nicht im direkten Sonnenlicht durchgeführt werden, da dieses gelblich getönt ist. Der Lichteinfall erfolgte so, daß die Farbtafeln unter einem Winkel von etwa 45° beleuchtet wurden, während der Betrachter die Beurteilung unter einem Winkel von 90° vornahm. Der Farbvergleich wurde mit Hilfe einer dem Buche beigefügten Kartonmaske durchgeführt, welche die zu untersuchende Probe enthielt und den Vergleich mit den einzelnen Farbfeldern ermöglichte. Das Farbfeld, welches der Probenfarbe am nächsten kam, wurde registriert. Die Angabe erfolgte in Form eines Buchstaben/Zahlen-Codes.

In Vorversuchen konnte festgestellt werden, daß sich die bei der Zersetzung der Glucose entstehenden Verfärbungen in sieben unterscheidbaren Farbstufen beschreiben lassen. Die jeder Farbstufe zugehörenden Farbfelder des Buches wurden bestimmt und mit den in Tabelle 46 aufgeführten Symbolen gekennzeichnet. Die angegebenen Farbnamen entsprechen den im Buch aufgeführten Bezeichnungen der entsprechenden Farbfelder.

Farbstufe	Farbfeld	Farbnamen
-	in allen Farbtönen A1	weiß
(+)	2 A2, 3 A2, 3 A3 4 A2	gelbweiß, gelbweiß, gelb- weiß gelbweiß
+	3 A4, 4 A3, 4 A4 4 A4, 4 A5 4 B5, 4 B6	pastellgelb, blaßgelb, hell- gelb hellgelb, hellgelb graugelb, graugelb
++	5 A8, 5 A7, 5 B7, 5 B8	dunkelorange, orange orange, orange
+++	5 C7, 5 C8 5 D7, 5 D8	braungelb, braungelb goldbraun, hellbraun
+++ +	6 C7, 6 C8, 6 D7, 6 D8, 6 E8, 7 C9, 7 D8, 7 E8, 8 E8	braunorange, braunorange braun, hellbraun braun, braunorange hellbraun, braun rotbraun
+++ ++	6 F8, 7 F8, 8 F8	dunkelbraun, dunkelbraun dunkelbraun

Tab. 46 Zuordnung von Farbstufen zu Farbfeldern und Farbnamen für die organoleptische Bestimmung der Verfärbung von Oral Rehydration Salts

Um subjektive Abweichungen bei der Beurteilung der Verfärbung durch verschiedene Betrachter abschätzen zu können, wurden Zersetzungsproben unterschiedlicher Farbstufen jeweils durch sechs Personen entsprechenden Farbfeldern zugeordnet (Tab. 47).

Obwohl geringfügige Abweichungen in der Zuordnung auftraten, war allen sechs Betrachtern eine eindeutige Bestimmung der Farbstufe möglich.

Betrachter	Farbstufe		
	(+)	+	++
A	4 A2	4 A5	5 B7
B	2 A2	4 B5	5 B8
C	2 A2	4 B5	5 A8
D	2 A2	4 A5	5 B7
E	2 A2	4 A5	5 B8
F	2 A2	4 A5	5 B7

Tab. 47 Zuordnung von zersetzten Oral Rehydration Salts unterschiedlicher Farbstufen zu bestimmten Farbtafeln durch sechs Betrachter

8. Nachweis von 5-Hydroxymethylfurfural

Geräte und Materialien

DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254; Fa. Merck, Darmstadt.
 Spraygun, DC-Glaswanne; Fa. Desaga, Heidelberg.

n-Butanol p.a., Naphtoresorcin, Aceton p.a.; Fa. Merck, Darmstadt.

5-Hydroxymethylfurfural; Fa. EGA-Chemie, Steinheim/Albuch.

Durchführung der Bestimmung

Der dünnschichtchromatographische Nachweis von 5-Hydroxymethylfurfural wurde nach Literaturangaben (92-94) mit gepufferten Kieselgelplatten durchgeführt. Zur Abpufferung wurden die Fertigplatten mit 0,02N Borsäurelösung besprüht und anschließend an der Luft getrocknet. Als Fließmittelsystem wurde eine Mischung aus 4 Teilen n-Butanol, 5 Teilen

Aceton und einem Teil Wasser verwendet.

Die Platten wurden eindimensional bis zu einer Laufhöhe von 10 cm entwickelt und im Trockenschrank bei 60°C getrocknet. Zur Detektion des 5-Hydroxymethylfurfurals wurde Naphtoresorcin-Reagenz (20 mg Naphtoresorcin, 10 ml Äthanol abs., 0,2 ml Schwefelsäure) verwendet.

Das Reagenz wurde jeweils frisch hergestellt und auf die vorgewärmte Platte aufgesprüht.

5-Hydroxymethylfurfural färbte sich auf der vorgewärmten Platte sofort orange und ging dann schnell in ein dunkles Rot über. Nach längerem Erwärmen zeigte sich Glucose als blauer Fleck, Fructose war an einer roten Farbe kenntlich.

Zur Untersuchung wurde eine zwei Jahre bei 50°C gelagerte Zweikammerpackung mit Glucosemonohydrat verwendet. Da 5-Hydroxymethylfurfural im alkalischen Milieu instabil ist, wurde für den Nachweis nur der Kammerteil mit Glucose, Natriumchlorid und Kaliumchlorid herangezogen. Der Inhalt wurde mit Wasser auf 100 ml verdünnt. Die Extinktion der Probelösung betrug 0,51, entsprechend einem Gehalt von 392 µg/100 ml.

Aus dem Ätherauszug konnte 5-Hydroxymethylfurfural über den Rf-Wert und die Reaktion mit Naphtoresorcin nachgewiesen werden. Die ebenfalls aufgetragene wäßrige Lösung zeigte Flecken von blauer und roter Farbe, die entsprechend deren Farbentwicklung und den Rf-Werten Glucose und Fructose zuzuordnen waren.

II. Herstellung der Proben

1. Angaben zu den verwendeten Substanzen

Die verwendeten Substanzen entsprachen den Anforderungen der Arzneibücher.

Für die Herstellung der Proben wurden folgende Materialien eingesetzt:

D(+)-Glucose, wasserfrei, Nr. 8337 E	Fa. Merck, Darmstadt
D(+)-Glucose, Monohydrat, Nr. 8346 E	Fa. Merck, Darmstadt
Natriumchlorid	Fa. Fluka, Buchs, Schweiz
Kaliumchlorid	Fa. Fluka, Buchs, Schweiz
Natriumhydrogencarbonat	Fa. Fluka, Buchs, Schweiz
Kollidon®25	Fa. Synochem, Barsbüttel
Polyäthylenglycol 6000	Fa. Merck, Darmstadt
Äthanol, absolut	Fa. Merck, Darmstadt
Aerosil® 200	Fa. Degussa, Frankfurt/M.
Aerosil® 972	Fa. Degussa, Frankfurt/M.
Celluloseacetatphthalat	Fa. Parmentier, Frankfurt/M.
Hydroxypropylcellulose (Klucel® LF)	Fa. Hercules, Wilmington, USA
Wachsfreier Blätterschellack Nr. 57 Luna	Fa. Kalkhof, Mainz

2. Mischen und Einwiegen der Proben

Geräte

Analysenwaage Sartorius Typ 2432; Fa. Sartorius, Göttingen.
Turbula-Mischer; Maschinenfabrik Bachofen, Basel, Schweiz.

Durchführung

Da sich die Oral Rehydration Salts unter Verklumpung und Entstehung klebriger Produkte zersetzten, war eine Teilentnahme

aus einer Gesamtprobe nicht sinnvoll. Aus diesem Grund wurden die Untersuchungen jeweils an Einzelproben durchgeführt, die als Einheit analysiert wurden.

Die in den Einzelproben möglichen Gehaltsschwankungen wurden durch die Zusammensetzung des Probenansatzes und durch Dosierungsabweichungen bei der Einwaage hervorgerufen.

Für die Homogenität eines Probenansatzes war die Mischdauer von besonderer Bedeutung. Deshalb wurden Ansätze, bestehend aus 100,0 g wasserfreier Glucose, 17,5 g Natriumchlorid, 7,5 g Kaliumchlorid und 12,5 g Natriumhydrogencarbonat nach dem Sieben durch ein Sieb der Maschenweite 0,315 mm mit 72 Taumelbewegungen/min im Turbulamischer gemischt. Nach 5, 15, 25 und 35 Minuten Mischdauer wurden jeweils sechs Proben entnommen und auf den Gehalt an Natriumhydrogencarbonat und Glucose untersucht.

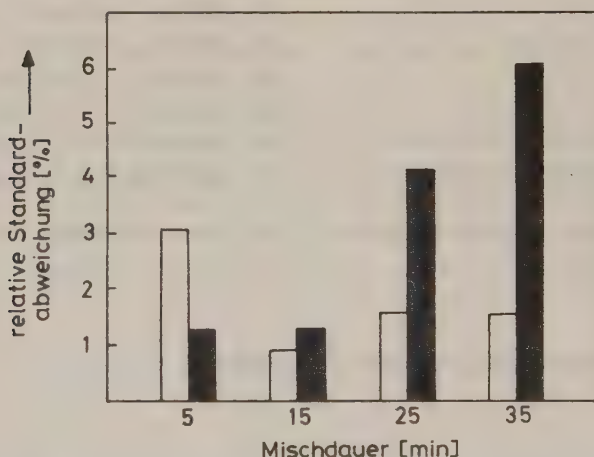


Abb. 57 Relative Standardabweichung von je 6 Proben in Abhängigkeit von der Mischdauer

□ Glucose ■ Natriumhydrogencarbonat

Das beste Ergebnis war bei einer Mischdauer von 15 Minuten zu erzielen (Abb. 57). Die relative Standardabweichung lag

hier für die Glucose bei 0,95% und betrug für Natriumhydrogencarbonat 1,30%. Bei längeren Mischzeiten verschlechterte sich vor allem die relative Standardabweichung für Natriumhydrogencarbonat.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden Proben mit pulverförmigen Hilfsstoffen unter den angegebenen Bedingungen 15 min gemischt und anschließend abgewogen und verpackt.

Zubereitungen mit granulierten Anteilen wurden, um Inhomogenitäten zu verhindern, nicht durch Mischung hergestellt. Die einzelnen Rezepturbestandteile wurden vielmehr getrennt in die einzelnen Beutel eingewogen und innerhalb des Beutels vermischt.

Die Homogenität der pulverförmigen Mischungsansätze wurde anhand von jeweils sechs Proben überprüft. Bei Einzeleinwaage der Rezepturbestandteile wurden jeweils drei dieser Proben analysiert. Bei Rezepturen, welche Natriumhydrogencarbonat als Tablette oder Hartgelatine-Steckkapsel separiert enthielten, wurde auf das ermittelte Durchschnittsgewicht bezogen.

Die ermittelten Gehaltswerte für Glucose und Natriumhydrogencarbonat wurden gleich 100% gesetzt und dienten als Ausgangswert für die Stabilitätsprüfung der Rezepturen (Tab. 48). Die Zusammensetzung dieser Rezepturen geht aus den Tabellen 49 und 50 hervor.

Probennummer	Glucose [mg]	Natriumhydrogen- carbonat [mg]
1	2001,5	250,4
2	2002,2	250,3
3	2001,2	250,5
4	2007,9	248,4
5	2002,5	250,6
6	2006,2	250,9
7	1998,5	249,7
8	2002,3	248,0
9	2007,9	255,5
10	1993,9	255,5
11	2005,5	252,0
12	2015,9	252,0
13	1999,9	251,4
14	2001,7	250,2
15	2001,5	250,6
16	2003,2	251,1
17	2011,9	248,4
18	2021,9	248,4
19	2035,9	248,4
20	2021,9	248,4
21	2004,2	253,2
22	2010,9	253,2
23	1953,3	250,9
24	2014,9	248,0
25	2021,9	249,9
26	2032,9	249,3
27	1993,0	251,9
28	2006,2	248,8

Tab. 48 Ausgangswerte für die Stabilitätsprüfung der hergestellten Rezepturen von Oral Rehydration Salts

Probennummer	Angaben zur Rezeptur
1	Pulverförmige Mischung der Rezepturbestandteile, Glucosemonohydrat
2	Pulverförmige Mischung der Rezepturbestandteile, wasserfreie Glucose
3	Getrennte Granulate der Rezepturbestandteile, Korngröße 0,315 - 0,8 mm, Glucosemonohydrat; Einzeleinwaage
4	Getrennte Granulate der Rezepturbestandteile, Korngröße 0,8 - 2,0 mm, Glucosemonohydrat; Einzeleinwaage
5	Getrennte Granulate der Rezepturbestandteile, Korngröße 2,0 - 3,15 mm, Glucosemonohydrat; Einzeleinwaage
6	Getrennte Granulate der Rezepturbestandteile, Korngröße 0,315 - 0,8 mm, wasserfreie Glucose; Einzeleinwaage
7	Getrennte Granulate der Rezepturbestandteile, Korngröße 0,8 - 2,0 mm, wasserfreie Glucose; Einzeleinwaage
8	Getrennte Granulate der Rezepturbestandteile, Korngröße 2,0 - 3,15 mm, wasserfreie Glucose; Einzeleinwaage
9	Pulverförmige Mischung von Glucosemonohydrat, Natriumchlorid und Kaliumchlorid; Natriumhydrogencarbonat in einer Hartgelatine-Steckkapsel separiert
10	Pulverförmige Mischung von wasserfreier Glucose, Natriumchlorid und Kaliumchlorid; Natriumhydrogencarbonat in einer Hartgelatine-Steckkapsel separiert
11	Pulverförmige Mischung von Glucosemonohydrat, Natriumchlorid und Kaliumchlorid; Natriumhydrogencarbonat als Tablette separiert
12	Pulverförmige Mischung von wasserfreier Glucose, Natriumchlorid und Kaliumchlorid; Natriumhydrogencarbonat als Tablette separiert
13	Pulverförmige Mischung der Rezepturbestandteile mit Glucosemonohydrat und 3% Aerosil 200

Tab. 49 Angaben zu Rezepturen von Oral Rehydration Salts
(1 - 13)

Probennummer	Angaben zur Rezeptur
14	Pulverförmige Mischung der Rezepturbestandteile mit Glucosemonohydrat und 1% Aerosil 972
15	Pulverförmige Mischung der Rezepturbestandteile mit Glucosemonohydrat und 3% Aerosil 972
16	Pulverförmige Mischung der Rezepturbestandteile mit Glucosemonohydrat und 5% Aerosil 972
17	Pulverförmige Mischung der Rezepturbestandteile mit Glucosemonohydrat und 30% Stärke
18	Granulat, 0,8 - 2,0 mm Korngröße, Glucosemonohydrat; Überzug mit Celluloseacetat-phthalat, Einzeleinwaage
19	Granulat, 0,8 - 2,0 mm Korngröße, Glucosemonohydrat; Überzug mit Hydroxypropyl-cellulose, Einzeleinwaage
20	Granulat, 0,8 - 2,0 mm Korngröße, Glucosemonohydrat; Überzug mit Schellack, Einzeleinwaage
21	Pulverförmige Mischung der Rezepturbestandteile; Glucose mit 0,5% Wassergehalt
22	Pulverförmige Mischung der Rezepturbestandteile; Glucose mit 1,57% Wassergehalt
23	Pulverförmige Mischung der Rezepturbestandteile; Glucose mit 3,16% Wassergehalt
24	Pulverförmige Mischung der Rezepturbestandteile; Glucose mit 4,93% Wassergehalt
25	Pulverförmige Mischung der Rezepturbestandteile; Glucose mit 6,87% Wassergehalt
26	Pulverförmige Mischung der Rezepturbestandteile; Glucose mit 9,51% Wassergehalt
27	Zweikammerpackung mit einer pulverförmigen Mischung von Glucosemonohydrat, Natriumchlorid und Kaliumchlorid; Natriumhydrogencarbonat einzeln eingewogen
28	Zusammensetzung wie Probe 27, jedoch mit wasserfreier Glucose

Tab. 50 Angaben zu Rezepturen von Oral Rehydration Salts
(14 - 28)

Die in den Tabellen 49 und 50 aufgeführten Zubereitungen enthielten mit den nachfolgend angegebenen Mengen jeweils ein Zehntel der für Oral Rehydration Salts vorgeschriebenen Einzeldosis

Glucose, wasserfrei	2000 mg
Natriumchlorid	350 mg
Kaliumchlorid	150 mg
Natriumhydrogencarbonat	250 mg

Bei Rezepturen mit Glucosemonohydrat wurde pro Einzeldosis eine Menge von 2200 mg eingesetzt. Dementsprechend wurden bestimmte Wassergehalte berücksichtigt. Zusätze von Hilfsstoffen erfolgten jeweils zu der oben angegebenen Menge an Oral Rehydration Salts.

3. Herstellung der Granulate

Geräte und Materialien

Tablettenmaschine Typ EK O; Fa. Korsch, Berlin.
Walzenbrecher Typ TG 2; Fa. Erweka, Heusenstamm.

Durchführung der Granulation

Um den Feuchtegehalt der Ausgangssubstanzen nicht zusätzlich zu erhöhen, wurde eine wasserfreie Granulation durchgeführt.

Glucosemonohydrat

Glucosemonohydrat wurde mit der Tablettenmaschine ohne Zusatz von Hilfsstoffen direkt verpreßt. Die hergestellten Komprimat wurden anschließend mit einem Walzenbrecher zerkleinert. Das entstandene Granulat wurde durch Siebfraktionierung in die Korngrößenklassen 0,315 - 0,8 mm, 0,8 - 2,0 mm und 2,0 - 3,15 mm aufgeteilt. Der pulverförmige Anteil wurde verworfen.

Wasserfreie Glucose

Die wasserfreie Glucose konnte auf der Tablettenmaschine nur mit Hilfsstoffzusatz zu Komprimaten verarbeitet werden. Durch Zugabe von 3% Polyäthylenglycol 6000 als wasserlöslichem Schmier- und Formtrennmittel wurde das Deckeln sowie das Verkleben mit den Stempelwerkzeugen vermieden. Die weitere Verarbeitung erfolgte wie unter "Glucosemonohydrat" beschrieben. Das Granulat wurde in dicht verschlossenen Behältern aufbewahrt, um die Aufnahme von Feuchtigkeit zu verhindern.

Natriumchlorid und Kaliumchlorid

Beide Salze ließen sich ohne Zusatz von Hilfsstoffen zu Komprimaten verpressen. Die weitere Verarbeitung erfolgte wie oben beschrieben.

Natriumhydrogencarbonat

Natriumhydrogencarbonat konnte mit der Tablettenmaschine nicht komprimiert werden, da die entstehenden Preßlinge zu geringe mechanische Festigkeit aufwiesen. Deshalb erfolgte eine wasserfreie Granulation mit 5% Kollidon 25 in absolutem Äthanol.

Nach dem Durchfeuchten des Natriumhydrogencarbonats mit der Granulierflüssigkeit wurde durch ein geeignetes Sieb geschlagen und bei Raumtemperatur getrocknet.

Für 100 g Natriumhydrogencarbonat wurden 20 ml Granulierflüssigkeit benötigt, entsprechend einem Gehalt von 1% Kollidon 25 im fertigen Granulat.

4. Herstellung der Natriumhydrogencarbonat-Kapseln

Geräte und Materialien

APONORM-Kapselfüllmaschine mit Einsatz für Kapselgröße Nr. 4.
Hartgelatine-Steckkapseln, farblos, Größe Nr. 4.

Herstellung der Kapseln

Mit je 250 mg Natriumhydrogencarbonat konnten ohne weitere Zusätze Hartgelatine-Steckkapseln der Größe 4 befüllt werden. Um die organoleptische Auswertung nicht zu beeinträchtigen, wurden ungefärbte Kapseln verwendet. Das Durchschnittsfüllgewicht betrug 255,5 mg, wobei die relative Standardabweichung bei 1,78% (4,54 mg) lag.

5. Herstellung der Natriumhydrogencarbonat-Tabletten

Geräte

Tablettenmaschine Typ EK O; Fa. Korsch, Berlin.

Herstellung der Natriumhydrogencarbonat-Tabletten

Die Herstellung des Tablettengranulats erfolgte durch wasserfreie Granulation mit einer 5%igen Lösung von Kollidon 25 in absolutem Äthanol. Als Sprengmittel wurde Kartoffelstärke zugesetzt; auf den Zusatz von weiteren Hilfsstoffen wurde verzichtet.

Natriumhydrogencarbonat	100 g
Kartoffelstärke	20 g
5% Kollidon in absolutem Äthanol	q.s.

Rezeptur von 400 Tabletten Natriumhydrogencarbonat 250 mg (Gesamtgewicht 300 mg)

Die Tabletten (Durchmesser 5 mm) wiesen ein Durchschnittsgewicht von 302,4 mg auf. Die relative Standardabweichung betrug 1,3%.

6. Überziehen der Granulate

Materialien

Celluloseacetatphthalat; Fa. Parmentier, Frankfurt am Main.
Hydroxypropylcellulose; Fa. Hercules, Wilmington, USA.
Schellack, wachsfrei; Fa. Kalkhof, Mainz.

Herstellung der Überzüge

Die einzelnen Überzüge wurden auf granuliertes Glucosemonohydrat der Korngrößenfraktion 0,8 - 2,0 mm aufgebracht. Als Lösungsmittel wurden wasserfreies Äthanol und Chloroform eingesetzt.

Das Verhältnis zwischen Überzugsmaterial und Granulat wurde so gewählt, daß ein Zerfall in Wasser innerhalb von 15 Minuten gewährleistet war.

Überzug mit Celluloseacetatphthalat

Für den Überzug von 100 g Glucosemonohydrat-Granulat (Korngröße 0,8 - 2,0 mm) wurde folgende Lösung verwendet:

Celluloseacetatphthalat	2,0 g
Triacetin	0,2 g
Äthanol, abs.	10,0 g
Chloroform	40,0 g

Das Granulat wurde in einer Fantaschale mit der Lösung übergeben und gründlich durchfeuchtet. Anschließend erfolgte die Trocknung auf Filterpapier bei Raumtemperatur. Zusammengeklebte Granulatpartikel wurden durch Sieben desaggregiert.

Überzug mit Hydroxypropylcellulose

Für die Herstellung der Überzüge wurde Klucel® LF verwendet, welches eine Viskosität von 75 - 150 mpa/s in 5%iger wäßriger Lösung besitzt. Hydroxypropylcellulose ist gegen anorganische Salze empfindlich und kann in wäßriger Lösung mit Ausflockung

reagieren. Im Konzentrationsbereich der gelösten Oral Rehydration Salts tritt diese Reaktion jedoch noch nicht ein. Für den Überzug wurde eine 5%ige Lösung in absolutem Äthanol verwendet, von der 50 ml für die Imprägnierung von 100 g Granulat eingesetzt wurden.

Das Überzugsverfahren wurde wie oben beschrieben durchgeführt.

Überzug mit Schellack

Es wurde ein wachsfreier, hellentfärbter, physikalisch gereinigter Blätterschellack verwendet.

Für den Überzug von 100 g Granulat der Siebfraktion 0,8 - 2,0 mm wurde folgende Lösung benötigt:

Blätterschellack	3,0 g
Triacetin	0,3 g
Äthanol, abs.	50,0 g

Das Überzugsverfahren wurde wie oben beschrieben durchgeführt.

7. Herstellung der Folienbeutel

Geräte

Schweißzange Polystar 50 G; Fa. Rische und Herfurth, Hamburg.

Die verwendeten Folien wurden bereits bei "Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit der Folienbeutel" beschrieben.

Herstellung der Folienbeutel

Die Folienbeutel wiesen Abmessungen von etwa 5 x 5 cm auf. Die entsprechende Folie wurde dazu in Stücke von 5 x 10 cm geschnitten, in der Mitte gefaltet und die siegelfähige Schicht nach innen gebracht. Mittels einer Schweißzange wurden die zwei gegenüberliegenden offenen Seiten verschweißt.

Nach dem Füllen wurden die Beutel verschlossen, wobei die Abmessung der Beutel gewährleistete, daß das Füllgut nicht mit der Schweißstelle in Kontakt kam.

Für die Herstellung der Zweikammerpackungen wurde die Folie in drei 5 x 5 cm große Stücke zerteilt, die aufeinandergelegt und an drei Seiten mittels der Schweißzange geschlossen wurden. Bei Verwendung der Aluminiumverbundfolie wurde als Mittelschicht eine Polyäthylenfolie verwendet, da die Verbundfolie nur an einer Seite heißsiegelbar war.

D. Z u s a m m e n f a s s u n g

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Instabilität von "Oral Rehydration Salts (WHO)" sowie deren Stabilisierung unter Berücksichtigung ihrer Realisierbarkeit in Ländern der Dritten Welt.

Die Instabilität der Oral Rehydration Salts wurde in klimadichter Verpackung bei erhöhten, der Anwendungspraxis in tropischen Ländern entsprechenden, Temperaturen untersucht. Diese Untersuchungen erfolgten durch stabilitätsspezifische Bestimmung der Glucose und des Natriumhydrogencarbonats, ferner durch Registrierung der Veränderung des pH-Werts, des UV-Spektrums und der Farbe.

Neben wasserfreier Glucose wurde auch Glucosemonohydrat für die Herstellung der Versuchsansätze verwendet.

Mit Hilfe einfach durchführbarer Maßnahmen wurden Möglichkeiten zur Stabilisierung der Oral Rehydration Salts erarbeitet.

Durch Lagerung bei unterschiedlichen Klimabedingungen wurde die Geschwindigkeit der Absorption von Wasserdampf durch verschiedene Rezepturen untersucht. Der Einfluß des aufgenommenen Wassers auf die Stabilität der Oral Rehydration Salts wurde bei erhöhten Temperaturen ermittelt.

Weitere Untersuchungen galten dem Einfluß des Verpackungsmaterials auf die Stabilität. Die Lagerung erfolgte sowohl bei feucht-warmen ($31^{\circ}\text{C}/70\%$ rel. F.) als auch bei trocken-heißen ($50^{\circ}\text{C}/50\%$ rel. F.) Klimabedingungen.

Durch Korrelation von Glucosegehalt und Verfärbung wurde ferner die Möglichkeit einer einfach durchführbaren organoleptischen Stabilitätskontrolle geschaffen.

Im wesentlichen ergaben sich folgende Befunde:

1. Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat zersetzen sich bei einer Lagertemperatur von 50°C sehr schnell.

Bereits nach 4,4 Tagen ist eine zehnprozentige Gehaltsabnahme von Glucose festzustellen. Bei 40°C wird dieser Gehaltsabfall erst nach 160 Tagen erreicht. Die Lagerung bei 30°C bewirkt eine Verlängerung dieser Spanne auf etwa 1040 Tage.

Die Temperaturabhängigkeit der Zersetzung kann nicht durch die Arrheniusbeziehung ausgedrückt werden. Sie beschleunigt sich vielmehr bei 50°C. Eine Ursache dieser Beschleunigung kann die bei 50°C stattfindende Freisetzung von Kristallwasser aus Glucosemonohydrat sein.

Natriumhydrogencarbonat zersetzt sich unter den Lagerungsbedingungen deutlich langsamer als Glucose. Die Haltbarkeit $t_{90\%}$ beträgt bei 50°C etwa 21 Tage; für 40°C ergibt sich eine Haltbarkeit $t_{90\%}$ von 427 Tagen.

Der pH-Wert der gebrauchsfertigen Lösung von Oral Rehydration Salts nimmt nach einem kurzzeitigen Anstieg mit zunehmender Lagerzeit infolge von Zersetzungs Vorgängen auf Werte unter 8,0 ab.

Mit zunehmender Zersetzung nimmt die Absorption im Bereich von 200 bis 500 nm zu. Bei 270 nm entsteht ein Extinktionsmaximum.

Während der Lagerung tritt eine signifikante Verfärbung der Proben von weiß über blaßgelb, hellgelb, orange, braungelb, braun nach dunkelbraun ein, die mit Farbtafeln erfaßt werden kann.

2. Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose zersetzen sich wesentlich langsamer als solche mit Glucosemonohydrat. Bei 50°C tritt bei einem Glucosegehalt von etwa 92% ein Gleichgewichtszustand ein. Die bei 30° und 40°C gelagerten Proben weisen nach einem Jahr noch keine deutlichen Gehaltsminderungen an Glucose und Natriumhydrogencarbonat auf.

Die für Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat beschriebenen Veränderungen des pH-Werts, der Absorption und der Ver-

färbung treten bei Verwendung wasserfreier Glucose in stark vermindertem Umfang auf.

3. Eine Verringerung der Kontaktfläche zwischen Glucose und Natriumhydrogencarbonat mittels getrennter Granulation bewirkt in Abhängigkeit von der Korngröße des Granulats eine Verbesserung der Haltbarkeit. Dies gilt in besonderem Maße für granuliert Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose.

4. Separierung des Natriumhydrogencarbonats in einer Hartgelatine-Steckkapsel führt auch bei Verwendung von Glucosemonohydrat zu einer bemerkenswerten Stabilitätsverbesserung. Nach einem Jahr Lagerung bei 30° und 40°C sind keine wesentlichen Gehaltsabnahmen festzustellen. Bei Einsatz wasserfreier Glucose tritt nach dieser Zeit auch bei 50°C keine deutliche Veränderung des Ausgangszustands ein.

5. Separierung des Natriumhydrogencarbonats als Tablette bewirkt bei Verwendung von Glucosemonohydrat ebenfalls eine Verbesserung der Haltbarkeit. Diese ist mit einer $t_{90\%}$ von 24 Tagen bei 50°C und 428 Tagen bei 40°C jedoch nicht so ausgeprägt wie diejenige bei Separierung des Natriumhydrogencarbonats in einer Hartgelatine-Steckkapsel.

Bei Verwendung wasserfreier Glucose zeigen sich nach einem Jahr Lagerung bei 30°, 40° und 50°C keine Gehaltsabnahmen über 10%.

6. Durch Zusatz von Aerosil 972 kann in Abhängigkeit von der eingesetzten Menge eine deutliche Verbesserung der Lagerfähigkeit erreicht werden. Ein Zusatz von 5% Aerosil 972 bewirkt eine Verlängerung der Haltbarkeit von Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat auf 100 Tage bei 50°C.

Eine Zumischung von 3% Aerosil 200 oder 30% Kartoffelstärke bewirkt keine wesentliche Stabilisierung. Aerosil 200 führt sogar zu einer Verringerung der Haltbarkeit.

7. Filmüberzüge zur Separierung der inkompatiblen Bestandteile in granulierten Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat bewirken eine Stabilisierung.

Gemessen am Aufwand der Methode ist die Stabilitätsverbesserung jedoch zu gering.

8. Für Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat liegt der Wert der kritischen relativen Feuchte bei 75%.

Oral Rehydration Salts mit wasserfreier Glucose können bereits bei niedrigeren relativen Feuchten Wasserdampf adsorbieren.

Die Geschwindigkeit dieses Vorgangs ist jedoch erst bei Werten über 75% von praktischer Bedeutung. Aerosil 972 vermag die Geschwindigkeit der Wasseraufnahme deutlich herabzusetzen.

Das bei erhöhter relativer Feuchte aufgenommene Wasser kann in klimadichter Verpackung einen deutlichen Anstieg der Zersetzungsgeschwindigkeit bewirken, wobei zwischen dem Logarithmus der Haltbarkeit und dem Wassergehalt eine lineare Beziehung besteht.

9. Die Verwendung einer Zweikammerpackung, welche das Natriumhydrogencarbonat von den übrigen Rezepturbestandteilen trennt, ermöglicht eine sehr gute Haltbarkeitsverbesserung. Bei 50°C beträgt der Gehalt an Glucose nach zweijähriger Lagerung immer noch etwa 96%; eine Zersetzung von Natriumhydrogencarbonat ist nach dieser Zeit nicht feststellbar. Die mit wasserfreier Glucose hergestellten Zubereitungen erweisen sich als noch stabiler.

In beiden Zubereitungen kann sich während der Lagerung 5-Hydroxymethylfurfural bilden. Die nach zwei Jahren Lagerung bei 50°C erreichte Konzentration liegt aber noch weit unterhalb eines für Parenteralia festgelegten Maximalwerts.

10. Die Stabilität der Oral Rehydration Salts wird bei Lagerung unter tropischen Klimabedingungen (31°C/70% rel. F.) von

der Wasserdampfdurchlässigkeit des Primärpackmittels und der Geschwindigkeit der Wasseraufnahme durch die Rezepturbestandteile beeinflusst. Zur Sicherstellung der Stabilität müssen wasserdampfdichte Materialien wie Aluminiumverbundfolie oder Polyvinylidenchlorid-Verbundfolie verwendet werden.

Bei heiß-trockener Lagerung ($50^{\circ}\text{C}/50\%$ rel. F.) ist eine wasserdampfdichte Verpackung ungünstiger als einfache Papiertüten zu bewerten, da die Feuchtigkeit eingeschlossen bleibt und nicht, wie im Fall der Papiertüte, nach außen abgegeben werden kann. Oral Rehydration Salts mit Glucosemonohydrat oder wasserfreier Glucose sind unter konstant heiß-trockenen Bedingungen in Papiertüten nach einem Jahr Lagerung noch unverändert stabil.

11. Zwischen der Verfärbung der Oral Rehydration Salts und dem Gehalt an Glucose besteht eine Korrelation, welche eine einfach durchführbare organoleptische Stabilitätskontrolle ermöglicht.

Auch die Bestimmung des pH-Werts ist als einfache Methode zur Stabilitätskontrolle verwendbar.

D. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- (1) GRANT, P.
Jahresbericht des Kinderhilfswerks der Vereinten Nationen 1982/83
- (2) PIERCE, N.F., R.B. SACK, R.C. MITRA, J.G. BANWELL, K.L. BRIGHAM, D.S. FEDSON und A. MONDAL
Ann. Internal Med. 70, 1173 (1969)
- (3) HIRSCHHORN, N.
Lancet 2, 15 (1972)
- (4) AZURIN, J.C., J.J. DIZON, E. SULLESTA, J.W. SUMPAICO und N. HIRSCHHORN
Bull. WHO 55, 87 (1977)
- (5) PIZARRO, D.
Lancet 2, 1209 (1979)
- (6) RAHAMAN, M.M.
Lancet 2, 809 (1979)
- (7) LEVINE, M.M.
Bull. WHO 57, 453 (1979)
- (8) TAYLOR, D.
"Medicines, Health and the Poor World", Office of Health Economics, London 1982
- (9) SCHIEK, W.
Pharm. Ztg. 120, 1955 (1975)
- (10) GOODGANE, J.Th., J.G. BANWELL und Th.R. HENDRIX
Hopkins Med. J. 132, 117 (1973)
- (11) PIERCE, N.F. und N. HIRSCHHORN
WHO Chronical 31, 87 (1977)
- (12) EWE, K. und R. WANITSCHKE
Leber Magen Darm 7, 1 (1977)
- (13) FIELD, M.
J. clin. Invest. 44, 1935 (1965)
- (14) KIMBERG, D.V.
J. clin. Invest. 50, 1218 (1971)
- (15) HENDRIX, Th.R.
Intestinal absorption and malabsorption, New York 1975
- (16) PIERCE, N.F.
Gastroenterology 60, 22 (1971)

- (17) WEBER, H.
Zeitschrift des Agnes-Karl-Verbandes 23, 10 (1969)
- (18) AMOAH, M.
Medizinische Monatszeitschrift f. Pharmazeuten 1, 19 (1978)
- (19) RINK, H.
Therapiewoche 25, 5174 (1975)
- (20) WILDE, K.M.
Ärztliche Praxis 94, 3173 (1978)
- (21) STROHM, W.D.
Der Deutsche Arzt 19, 253 (1978)
- (22) SCHUFFELS, M.
Der Kassenarzt 22, 575 (1982)
- (23) CASPARY, W.
Medica 3, 234 (1982)
- (24) SANTOSHAM, M., R.B. SACK, N.F. PIERCE und D.A. SACK
Lancet 2, 583 (1980)
- (25) NALIN, D.R.
J. Pediatr. 97, 848 (1980)
- (26) PIERCE, N.F.
Ann. Internal Med. 71, 868 (1969)
- (27) "The selection of essential drugs"
Tech. Rep. Ser. No 641, WHO, Genf 1979
- (28) British Pharmacopoeia 1980, Her Majesty's Stationary
Office, London 1980
- (29) Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 27. Ausgabe, The
Pharmaceutical Press, London 1977
- (30) THOMA, K. und M. TSCHÖPE
Dtsch. Apoth. Ztg. 123, 912 (1983)
- (31) SIEWERT, M. und H. GNEKO
Pharm. Ztg. 128, 1169 (1983)
- (32) ROGACKA-MAJCHER, K. und L. KRÓWCZYŃSKI
Farmacia Polska 39, 143 (1983)
- (33) WIENIAWSKI, W.
Chief Pharmaceutical Officer, WHO,
Persönliche Mitteilung 1979
- (34) SCHMOLDT, A. und M. MACHUT
Dtsch. Apoth. Ztg. 121, 1006 (1981)
- (35) UNGER, G.
Krankenhauspharmazie 2, 33 (1981)

- (36) Standardzulassung nach § 36 AMG, Sonderbeilage 9
Dtsch. Apoth. Ztg. 121, (1981)
- (37) Test-Fiebel "Klinik und Labor",
Firma Boeringer Mannheim 1977
- (38) Ausgewählte Methoden der Wasseruntersuchung, Bd. 1,
VEB Verlag Gustav Fischer, Jena 1971
- (39) WOLLMANN, H. und Chr. WOLLMANN
Pharmazie 18, 483 (1963)
- (40) MÜNZEL, K.
Pharm. Acta Helv. 40, 65 (1965)
- (41) MIELK, J.B. und H. RABACH
APV-Symposium, München 1982
- (42) MIELK, J.B. und H. RABACH
Acta Pharm. Technol. 17, 223 (1981)
- (43) STAHL, P.H.
Feuchtigkeit und Trocknen in der pharmazeutischen
Technologie, Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1980
- (44) LANOLDT-BÖRNSTEIN
Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie,
Astronomie, Geophysik und Technik, Bd. II, Teil 2 b,
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1962
- (45) MORROW, N.C. und S.A. ROSBOTHAM
J. Pharm. Pharmacol. 28, Suppl. 31 P (1976)
- (46) FUKUCHI, H., S. TSUKIAI, K. OKADA und T. TANIMOTO
Hiroshima Journal of Anesthesia 13, 3 (1977)
- (47) TAHIER, M. und D.M. CATES
Carbohydr. Res. 34, 249 (1974)
- (48) HEIDT, L.J. und C.M. COLMAN
J. Am. Chem. Soc. 74, 4711 (1952)
- (49) SCHOU, S.A. und J. ABILDGAARD
Z. Unters. Lebensmittel 68, 502 (1934)
- (50) BÖHME, H. und K. HARTKE
Europäisches Arzneibuch, Bd. I und II, Kommentar,
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1976
- (51) MERANDO, J., M. MARTINES und L. BOBROONIK
Centro Azucar 5, 89 (1978)
- (52) DE WILT, H.G.J. und B.F.M. CUSTER
Carbohydr. Res. 19, 5 (1971)
- (53) FORSSKÄHL, I., O. THEANDER und T. POPOFF
Carbohydr. Res. 48, 13 (1976)

- (54) BURNS, R.F. und P.J. SOMERS
Carbohydr. Res. 31, 191 (1973)
- (55) FEATHER, M.S.
Tetrahedron Letters 48, 4143 (1970)
- (56) FEATHER, M.S.
Carbohydr. Res. 15, 304 (1970)
- (57) HARRIS, J.F.
Carbohydr. Res. 23, 207 (1972)
- (58) RÖMPPS Lexikon der Chemie, 7. Auflage, Frankh'sche
Verlagshandlung, Stuttgart 1975
- (59) Merck-Index, 9. Ausgabe, Merck & Co., Rahway 1976
- (60) AGARWAL, S.K.D.
Proc. Annu. Conv. Sugar Technol. Assoc. India 39,
G 107 (1973)
zit. nach C.A. 83: 207812
- (61) HELLWIG, E., F. GOMBOCZ, S. FRISCHENSCHLAGER und
F. PETUELY
Deutsche Lebensmittel-Rundschau 77, 165 (1981)
- (62) TAWASHI, R.
Pharm Ind. 25, 64 (1963)
- (63) TAWASHI, R.
Pharm. Ind. 25, 655 (1963)
- (64) GSTIRNER, F. und C. PICK
Arch. Pharm. 300, 504 (1967)
- (65) KATA, M., K. PINTYE-HÓDI und G. KEDVESSY
Sci. Pharm. 44, 299 (1976)
- (66) KLEIN, K.
Öle-Fette-Wachse 94, 849 (1968)
- (67) Aktuelle Seucheninformation, Bundesgesundheitsblatt
des Bundesgesundheitsamtes März 1981, zit. nach
Dtsch. Apoth. Ztg. 121, 851 (1981)
- (68) LANDSBERG, H.E.
World Survey of Climatology, Vol. 8, Elsevier
Scientific Publishing Comp., Amsterdam, London,
New York 1969
- (69) LANDSBERG, H.E.
World Survey of Climatology, Vol. 9, 10, Elsevier
Scientific Publishing Comp., Amsterdam, Oxford,
New York 1981
- (70) Katalog pharmazeutischer Hilfsstoffe
Ciba-Geigy, Hoffmann-La Roche, Sandoz, Basel 1974

- (71) NÜRNBERG, E.
Dtsch. Apoth. Ztg. 105, 473 (1965)
- (72) GAL, S.
Die Methodik der Wasserdampfsorptionsmessung, Springer
Verlag, Heidelberg, Berlin, New York 1967
- (73) British Pharmaceutical Codex 1973, The Pharmaceutical
Press, London 1973
- (74) Hercules Informationsbroschüre "Klucel",
Firma Hercules, Wilmington 1979
- (75) CZETSCH-LINDENWALD, H. v.
Dtsch. Apoth. Ztg. 106, 1133 (1966)
- (76) CZETSCH-LINDENWALD, H. v.
Pharm. Ind. 30, 623 (1968)
- (77) LEESON, L.J. und H.M. MATTOCKS
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Edit. 47, 329 (1958)
- (78) DIN-Norm 53122
"Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit; gravi-
metrisches Verfahren", Beuth Verlag, Berlin 1974
- (79) OGATA, H., T. SHIBAZAKI, A. EJIMA, T. MATSUURA und
F. SHIMADA
J. Pharm. Pharmacol. 30, 668 (1978)
- (80) WEBB, N.E., G.J. SPERANDIO und A.N. MARTIN
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Edit. 47, 101 (1958)
- (81) SCALLET, B.L. und J.H. GARDNER
J. Am. Chem. Soc. 67, 1934 (1945)
- (82) VÖLKSEN, W.
Arch. Pharm. 59, 459 (1954)
- (83) SING, A., G.R. DEAN und A. CANTOR
J. Am. Chem. Soc. 70, 517 (1948)
- (84) PASCUE, E. und L.A. HILLER
J. Am. Chem. Soc. 70, 523 (1948)
- (85) WOLFROM, M.L., R.D. SCHUETZ und L.F. CAVALIERI
J. Am. Chem. Soc. 70, 514 (1948)
- (86) TAYLOR, R.B. und V.C. SOOD
J. Pharm. Pharmacol. 30, 510 (1978)
- (87) MARTIN, A.H., J. SWARBRICK und A. CAMMARATA
Physikalische Pharmazie, 2. Auflage, Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1980
- (88) Draft Specifications for Oral Rehydration Salts,
Pharm S. 616, WHO, Genf 1979

- (89) MATTENHEIMER, H.
Die Theorie des enzymatischen Tests,
Firma Boeringer Mannheim 1976
- (90) Gebrauchsinformation "Gluco-quant, Hexokinase-methode
zur Bestimmung von Glucose im Harn",
Firma Boeringer Mannheim 1978
- (91) EBERIUS, S.
Wasserbestimmung mit Karl-Fischer-Lösung,
Verlag Chemie, Weinheim 1958
- (92) JACIN, H. und A.R. MISHKIN
J. Chromatogr. 18, 170 (1965)
- (93) JEFFREY, D.C., J. ARDITTI und R. ERNST
J. Chromatogr. 41, 475 (1969)
- (94) LATO, M., B. BRUNELLI und G. CIUFFINI
J. Chromatogr. 34, 26 (1968)

L e b e n s l a u f

Michael Tschöpe geboren am 15.01.1955 in Aschaffenburg als Sohn des Maschinenbau-Ingenieurs Erich Tschöpe und seiner Ehefrau Elvira Tschöpe, geb. Illig

Schulbildung: 1961 - 1965 Grundschule in Frankfurt am Main
1965 - 1966 math.-naturwiss. Gymnasium in Frankfurt am Main
1966 - 1971 Realschule in Frankfurt am Main
1971 - 1974 math.-naturwiss. Gymnasium in Frankfurt am Main
Abitur am 30.5.1974

Berufsausbildung:

Studium der Pharmazie: WS 1974/75 - WS 1977/78 an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main

Praktische Ausbildung: Juni 1978 - Dezember 1978 in der Apotheke am Kreuzstein in Maintal 2
Januar 1979 - Juni 1979 im Institut für Galenische Pharmazie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main

Approbation als Apotheker: 29.11.1979

Wissenschaftliche Tätigkeit: Juli 1979 - April 1983 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. K. Thoma

Berufliche Tätigkeit: Juli 1979 - März 1980 wiss. Hilfskraft mit Abschluß am Institut für Galenische Pharmazie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main
April 1980 - April 1983 vollbeschäftigte wiss. Hilfskraft am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München
seit Mai 1983 beschäftigt bei der Firma Neda-Werk Dr. Otto Palm, Sauerlach

